8. ULUSAL VE 1. ULUSLARARASI KATILIMLI FARMASÖTİK KİMYA KONGRESİ

8th NATIONAL AND 1st INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CONGRESS

BİLDİRİ ÖZETLERİ KİTABI / ABSTRACT BOOK

29 - 31 EKİM 2026 / 29 - 31 OCTOBER 2026

KAYSERİ / TÜRKİYE



ufmkk2026.erciyes.edu.tr

8. ULUSAL VE 1. ULUSLARARASI KATILIMLI FARMASÖTİK KİMYA KONGRESİ, TÜBİTAK 2223-B YURT İÇİ BİLİMSEL ETKİNLİK DÜZENLEME DESTEĞİ PROGRAMI KAPSAMINDA DESTEKLENMİŞTİR.

THE 8th NATIONAL AND 1st INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CONGRESS IS SUPPORTED BY TÜBİTAK (THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TÜRKİYE) UNDER THE 2223-B PROGRAM.

TÜBİTAK

KONGRE ONURSAL BAŞKANI / HONORARY CONGRESS CHAIR

Prof. Dr. Fatih ALTUN (Erciyes Üniversitesi Rektörü)

KONGRE BAŞKANI / CONGRESS CHAIR

Prof. Dr. Zeynep ALAGÖZ
(Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği Başkanı / Ankara Üniversitesi)

KONGRE EŞ BAŞKANI / CONGRESS CO-CHAIR

Prof. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ (Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı)

KONGRE SEKRETERİ /CONGRESS SECRETARY

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut GÖZELLE (Gazi Üniversitesi)

DÜZENLEME KURULU / ORGANIZING COMMITTEE

Prof. Dr. Zeynep ALAGÖZ (Ankara Üniversitesi)
Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL (Fenerbahçe Üniversitesi)
Doç. Dr. Keriman ÖZADALI (Hacettepe Üniversitesi)
Doç. Dr. Çiğdem KARAASLAN KIRMIZIOĞLU (Sağlık Bilimleri Üniversitesi)
Doç. Dr. Zühal KILIÇ KURT (Ankara Üniversitesi)
Doç. Dr. Burcu KILIÇ (Gazi Üniversitesi)
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut GÖZELLE (Gazi Üniversitesi)

YEREL DÜZENLEME KURULU / LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

Prof. Dr. Fatih ALTUN (Erciyes Üniversitesi)
Prof. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ (Erciyes Üniversitesi)
Doç. Dr. İsmail ÇELİK (Erciyes Üniversitesi)
Doç. Dr. M. İhsan HAN (Erciyes Üniversitesi)
Doç. Dr. Meryem EROL (Erciyes Üniversitesi)
Dr. Öğr. Üyesi Hanifa FATULLAYEV (Erciyes Üniversitesi)
Arş. Gör. Merve YILDIRIM (Erciyes Üniversitesi)
Arş. Gör. Burak KIRILMAZ (Erciyes Üniversitesi)

BİLİM KURULU/ SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE

Prof. Adeboye ADEJARE (Saint Joseph's University)
Prof. Vincent C.O. NJAR (University of Maryland)
Prof. Beatriz de PASCUAL-TERESA (Universidad CEU San Pablo)
Prof. Maria Laura BOLOGNESI (University of Bologna)
Prof. Dr. Ayla BALKAN (Bahçeşehir Kıbrıs Üniversitesi)
Prof. Dr. Hülya AKGÜN (Yeditepe Üniversitesi)
Prof. Maria Emilia SOUSA (Universidade do Porto)
Prof. Dr. Mehmet Varol PABUÇÇUOĞLU (Ege Üniversitesi)
Prof. Marco Lucio LOLLI (University of Turin)
Prof. Simone CARRADORI (G. d'Annunzio" University of Chieti Pescara)
Prof. Dr. Mehmet TANOL (Altınbaş Üniversitesi)
Prof. Dr. Mine YARIM YÜKSEL (İstanbul Medipol Üniversitesi)
Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN (Anadolu Üniversitesi)
Prof. Dr. Rahime ŞİMŞEK (Hacettepe Üniversitesi)
Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR (Ankara Üniversitesi)
Prof. Dr. Özlen GÜZEL AKDEMİR (İstanbul Üniversitesi)
Prof. Dr. Semra UTKU (Mersin Üniversitesi)
Prof. Dr. Sultan BAYTAŞ (Gazi Üniversitesi)
Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN (Karadeniz Teknik Üniversitesi)
Doç. Dr. Mehmet KOCA (Atatürk Üniversitesi)

FOREWORD

It is my great pleasure, on behalf of the Turkish Association of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (TURKMEDCHEM), to present the Abstract Book of the 8th National and 1st International Pharmaceutical Chemistry Congress, held in Kayseri, Türkiye, on 29–31 October 2026.

This congress marks an important milestone for our scientific community, bringing together researchers, academicians, pharmaceutical industry professionals, and young scientists from Türkiye and abroad to share their knowledge, present their latest research, and discuss emerging challenges and opportunities in pharmaceutical chemistry and drug discovery.

Pharmaceutical chemistry is a rapidly evolving and interdisciplinary field at the heart of modern drug discovery. Advances in molecular design, synthetic chemistry, computational approaches, and artificial intelligence continue to open new horizons for the development of innovative therapeutic agents. Scientific exchange, collaboration, and the active engagement of young researchers are essential to advancing this field and addressing future healthcare needs.

The scientific contributions presented in this congress reflect the diversity, creativity, and growing international visibility of pharmaceutical chemistry research in Türkiye. We hope that this meeting will inspire new collaborations, encourage innovative research ideas, and strengthen the scientific connections within our national and international community.

I would like to express my sincere gratitude to the Rector of Erciyes University, Prof. Fatih ALTUN, and the Dean of the Faculty of Pharmacy, Prof. Orhan PÜSKÜLLÜ, for their invaluable support and hospitality in hosting this congress. My heartfelt thanks also go to the organising and scientific committees, invited speakers, sponsors, and all participants whose dedication and contributions made this event a success.

As TURKMEDCHEM, we remain committed to promoting scientific excellence, strengthening international collaborations, and supporting the next generation of pharmaceutical chemists.

I sincerely hope that this Abstract Book will serve as a valuable scientific resource and that the knowledge, ideas, and collaborations emerging from this congress will continue to contribute to the advancement of pharmaceutical chemistry and drug discovery.

Prof. Dr. Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ
President
Turkish Association of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (TURKMEDCHEM)

VIII. ULUSAL VE I. ULUSLARARASI KATILIMLI FARMASÖTİK KİMYA KONGRESİ PROGRAMI

PROGRAMME OF THE 8th NATIONAL AND 1st INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CONGRESS

29 EKİM 2026 • PERŞEMBE / 29 OCTOBER 2026 • THURSDAY 1. GÜN / DAY 1	
09:00-10:30	*KAYIT / REGISTRATION*
10:30-11:00	**AÇILIŞ TÖRENİ / OPENING CEREMONY** Saygı Duruşu ve İstiklal Marşı / Moment of Silence and the Turkish National Anthem **AÇILIŞ KONUŞMALARI / OPENING REMARKS** **Prof. Dr. Zeynep ALAGÖZ** *Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği Başkanı / President, Turkish Association of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* **Prof. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ** *Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı / Dean, Faculty of Pharmacy, Erciyes University* **Prof. Dr. Fatih ALTUN** *Erciyes Üniversitesi Rektörü / Rector, Erciyes University*
11:00-11:40	**AÇILIŞ OTURUMU / OPENING SESSION** **OTURUM BAŞKANI / SESSION CHAIR** **Prof. Dr. Ayla BALKAN**
PL1 **11:00-11:40**	**Dr. Luc VAN HIJFTE** *NOVALIX & EFMC President, France* "Collaborate to accelerate: METTL3 inhibitor discovery in a changing pharma landscape"
11:40-12:00	*PLAKET VE BELGE TÖRENİ / PLAQUE AND CERTIFICATE CEREMONY* *(Emekli ve Aşama Kaydeden Üyelerimiz)*
12:00-12:15	*KONGRE FOTOĞRAF ÇEKİMİ / CONGRESS GROUP PHOTO*
12:15-13:30	*ÖĞLE YEMEĞİ / LUNCH*
13:30-14:55	**I. OTURUM / SESSION I** **OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS** **Prof. Dr. Erden BANOĞLU • Prof. Dr. Nilgün KARALI**
PL2 **13:30-14:05**	**Prof. Dr. Marco Lucio LOLLI** *University of Turin, Italy* "Innovative approaches for targeting protein disulfide isomerase 3 (PDIA3) in the design of broad-spectrum antivirals (BSAs)"
PL3 **14:05-14:40**	**Assoc. Prof. Dr. Esen BELLUR ATICI** *DEVA Holding A.Ş., Türkiye* "Beyond the synthetic route: impurities, genotoxicity and control strategies in API development"
DT1 **14:40-14:55**	**Errikos PETSAS** *National and Kapodistrian University of Athens, Greece* "Integrated in silico and STD NMR investigations of immuno-neuromodulatory agents targeting myasthenia gravis and inflammatory pathways"
14:55-15:20	*KAHVE ARASI / COFFEE BREAK*
15:20-16:45	**II. OTURUM / SESSION II** **OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS** **Dr. Luc VAN HIJFTE • Prof. Dr. Hakan GÖKER**
PL4 **15:20-15:55**	**Dr. Yves P. AUBERSON** *Novartis Pharma AG, Switzerland* "The importance of using proper assays in drug discovery"

PL5 **15:55-16:30**	**Prof. Dr. Erden BANOĞLU** *Gazi University, Türkiye* "Dismantling TACC3 with novel small molecules: overcoming a multifunctional player in aggressive solid tumors"
OR1 **16:30-16:45**	**Prof. Dr. Thomas MAVROMOUSTAKOS** *National and Kapodistrian University of Athens, Greece* "Design, synthesis and biophysical evaluation of novel sartan derivatives and hybrid molecules against hypertension"
16:45-17:10	*KAHVE ARASI / COFFEE BREAK*
17:10-18:20	**III. OTURUM / SESSION III** **OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS** **Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL • Prof. Dr. Tuncagül ALTUNTAŞ**
PL6 **17:10-17:45**	**Dr. Nadir ULU** *Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri, Türkiye* "It's time to wake from hibernation: targeting mitochondria for neurodegenerative diseases"
PL7 **17:45-18:20**	**Assoc. Prof. Dr. Simone CARRADORI** *"G. d'Annunzio" University of Chieti Pescara, Italy* "Coumarin hybrids and tail screening for the selective carbonic anhydrase IX and XII inhibition"
18:45-20:00	**AÇILIŞ KOKTEYLİ / WELCOME RECEPTION**

30 EKİM 2026 • CUMA / 30 OCTOBER 2026 • FRIDAY
2. GÜN / DAY 2

09:45-10:45	**IV. OTURUM / SESSION IV** **OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS** **Prof. Dr. Kadriye BENKLİ • Prof. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI**
OR2 **09:45-10:00**	**Mehmet Murat KIŞLA** *Ankara Üniversitesi, Türkiye* "İndol-benzimidazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri: topoizomeraz enzimleri ile moleküler kenetlenme ve dinamik çalışmaları"
DT2 **10:00-10:15**	**Dr. Fikriye ÖZGENCİL** *Gazi Üniversitesi, Türkiye* "Yeni nikotinamit fosforiboziltransferaz (NAMPT) inhibitörü/sirtuin 1 (SIRT1) aktivatörü hibrit bileşiklerin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi"
DT3 **10:15-10:30**	**Dr. Gözde ÇINAR** *İstanbul Üniversitesi, Türkiye* "İndol türevi spirotiyazolidinon bileşiklerinin sentezi, yapı tayini ve antiviral aktivitelerinin incelenmesi"
OR3 **10:30-10:45**	**Dr. Merve CAMCI-EREN** *İstanbul Üniversitesi, Türkiye* "Kinaz inhibitörü 5-sülfamoil-2-indolinon indol hibritleri: tasarım, sentez, sitotoksisite ve etki mekanizması tayinleri"
10:45-11:05	*KAHVE ARASI / COFFEE BREAK*

11:05-12:20	**V. OTURUM / SESSION V** OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS **Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK • Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL**
DT4 **11:05-11:20**	**Dr. Pınar KUL KARADENİZLİ** *Ankara Üniversitesi, Türkiye* "Yeni bazı pürin nükleobaz ve nükleozit analoğu bileşiklerin sentez, yapı aydınlatılması, over kanser hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri ve etki mekanizmaları üzerinde çalışmalar"
DT5 **11:20-11:35**	**Dr. Merve ZENGİN** *Hacettepe Üniversitesi, Türkiye* "5-Sübstitüe-2-metilbenzensülfonamit türevlerinin sentezi ve farmakolojik aktivite çalışmaları"
DT6 **11:35-11:50**	**Dr. Asu Büşra TEMİZER-KESER** *İstanbul Üniversitesi, Türkiye* "Tirozin kinaz inhibitörü arilsülfonamid artığı taşıyan 2-indolinon türevlerinin tasarımı, sentezi ve biyolojik etkilerinin incelenmesi"
OR4 **11:50-12:05**	**Prof. Dr. Işık Didem KARAGÖZ** *Gaziantep Üniversitesi, Türkiye* "Cytotoxic activities of sulfonyl thiosemicarbazide derivatives"
T1 **12:05-12:20**	**Paul GIRGIS** *Elsevier* Beyond Search: How AI Is Changing the Way We Discover Science
12:20-13:30	*ÖĞLE YEMEĞİ - POSTER SUNUMLARI / LUNCH - POSTER PRESENTATIONS*
13:30-14:45	**VI. OTURUM / SESSION VI** OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS **Prof. Dr. Nuray GÜZELDEMİRCİ • Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN**
DT7 **13:30-13:45**	**Dr. Tuğçe CİNEK** *İstanbul Üniversitesi, Türkiye* "Tirozin kinaz inhibitörü 1-benzil-2-indolinon indol hibritlerinin tasarımı, sentezi ve biyolojik etkilerinin incelenmesi"
DT8 **13:45-14:00**	**Dr. Beyza DÜZLEYEN** *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Türkiye* "Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek yeni hidroksipiridinon türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi"
DT9 **14:00-14:15**	**Dr. Ferhat GÜNEŞ** *Gazi Üniversitesi, Türkiye* "Bazı 2-sülfaniliden-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-on türevlerinin sentezi ve nötral sfingomiyelinaz ile kolinesteraz enzimleri üzerine etkilerinin incelenmesi"
OR5 **14:15-14:30**	**Dr. Faika BAŞOĞLU** *Yakın Doğu Üniversitesi, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti* "Development of small molecule inhibitors targeting PD-1/PD-L1 to restore T-cell activation and combat lung cancer"
OR6 **14:30-14:45**	**Emine Merve AKKAYA** *Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Türkiye* "Design, synthesis, and analgesic–anti-inflammatory evaluation of novel thioether and ether derivatives bearing an N-aminotriazole moiety"
14:45-15:15	*KAHVE ARASI / COFFEE BREAK*

15:15-16:15	**VII. OTURUM / SESSION VII** OTURUM BAŞKANLARI / SESSION CHAIRS **Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU • Prof. Dr. Vildan ALPTÜZÜN**
DT10 **15:15-15:30**	**Dr. Lala AHMADOVA** *İstanbul Üniversitesi, Türkiye* "Tümör ilişkili insan karbonik anhidraz IX ve XII izoenzimlerinin güçlü ve seçici inhibitörleri olarak benzensülfonamid içeren yeni triazol-tiyosemikarbazon türevleri"
DT11 **15:30-15:45**	**Zafer BULUT** *Gaziantep Üniversitesi, Türkiye* "Thiosemicarbazones as multi-target enzyme inhibitors: synthesis, biological evaluation, molecular docking study"
OR7 **15:45-16:00**	**Doç. Dr. Göknil Pelin COŞKUN ŞAHİN** *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Türkiye* "Development and application of an LC-MS/MS-based in vitro glucuronidation assay"
OR8 **16:00-16:15**	**Hüseyin KÖŞKER** *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Türkiye* "Bazı tiyazolopirimidin türevlerinin antikanser aktivitesi ve FGFR inhibisyon potansiyeli"
19:30	**GALA YEMEĞİ / GALA DINNER**
31 EKİM 2026 • CUMARTESİ / 31 OCTOBER 2026 • SATURDAY **3. GÜN / DAY 3**	
10:00-13:00	**SERBEST KÜRSÜ / OPEN FORUM**
13:00-14:00	**PROF. DR. NİNGUR NOYANALPAN ANMA OTURUMU** *KONGRE SONUÇ BİLDİRGESİNİN OKUNMASI VE KAPANIŞ / CLOSING CEREMONY*

PL Davetli Konuşma / Plenary Lecture **DT** Doktora Tezi / Doctoral Thesis **OR** Özgün Araştırma / Original Research

POSTER SUNUMLARI / POSTER PRESENTATIONS

30 Ekim 2026 / 30 October 2026

P1	**Antimikobakteriyel aktivite göstermesi beklenen yeni tiyazol-akrilonitril türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları** Rumeysa YONAR, Keriman Özadalı SARI, Şeyma NİGİZ, Ceren ÖZKUL, Vagolu Siva KRISHNA, Jan MONCOL
P2	**Design, synthesis and evaluation of COX inhibitory activity and antiproliferative effects of novel ibuprofen/1,2,4-triazole hybrids** Aylin BALABAN ÖZDOĞAN, Ahmet AVCI, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Abdullah Burak KARADUMAN, Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ, Birsen TOZKOPARAN
P3	**Synthesis and tyrosinase inhibitory activities of novel compounds carrying 4-(4-fluorobenzyl)piperazine fragment** Esin AKDEMIR YILMAZ, Suna SABUNCUOGLU, Gözde GİRGİN, Oya UNSAL TAN
P4	**Yeni bazı pirimidin nükleobaz ve nükleozit analoğu bileşiklerin sentez, yapı aydınlatması ve over kanser hücrelerinde sitotoksik aktiviteleri üzerinde çalışmalar** Hilal ZIVALI, Arya AKDAĞ, Büşra DEMİRKAN, İrem DURMAZ ŞAHİN, Meral TUNÇBİLEK
P5	**Yeni kinazolinon türevlerinin tasarımı, sentezi ve EGFR kinaz inhibisyon aktivitelerinin *in vitro* ve *in silico* çalışmalarla değerlendirilmesi** Aybüke Züleyha KAYA, Asaf Evrim EVREN, Gülşen AKALIN-ÇİFTÇİ, Leyla YURTTAŞ
P6	**Discovery and *in silico* evaluation of D4Z: a novel multitarget small-molecule lead modulating cardiometabolic and inflammatory pathways** Errikos PETSAS, Thomas MAVROMOUSTAKOS, Christos T. CHASAPIS
P7	**Yeni 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi ve multipl miyelom hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkilerinin değerlendirilmesi** Ece GELİM, Cemil Caner ARIKAN, Necla KULABAŞ, Asuman SUNGUROĞLU, Tülin ÖZKAN, Kübra Gayret ASLAN, Cihangir GÖRGÜN, İlkay KÜÇÜKGÜZEL
P8	**Synthesis, structural elucidation, and evaluation of biological activities of some novel indole-derivative compounds** Ramazan TUNÇ, Elif İNCE ERGÜÇ, Beyza YILMAZ, Betül TEKİNER GÜLBAŞ, Hande GÜRER ORHAN, Sibel SÜZEN
P9	**Design, synthesis, and analgesic–anti-inflammatory evaluation of novel thiazol-4-one acetic acid hybrid analogues** Şerifali GÜNGÖR, Asaf Evrim EVREN, Ahmet Çağrı KARABURUN, Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
P10	**Yeni tiyazol türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi ve antikanser etkinliklerinin araştırılması** Berkant KURBAN, Derya OSMANIYE, Serkan LEVENT, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Yusuf ÖZKAY, Zafer Asım KAPLANCIKLI
P11	**Synthesis of novel heterocyclic derivatives and *in silico*/*in vitro* evaluation of their cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory potential** Erol AKGÜN, Zehra AYDIN, Selcan KILIÇOĞULLARI, Necla KULABAŞ, Rüya SAĞLAMTAŞ, Hülya AKINCIOĞLU, Sevil ŞENKARDEŞ
P12	***N*-Heteroaromatik benzensülfonamit türevi bir bileşiğin sentez ve biyolojik aktivite çalışmaları** Özgül KÜÇÜK, İrem TATAR, Gülşah BAYRAKTAR, Şirin Uysal OL
P13	**Design, synthesis and biological activity studies on a novel tacrine-isatin hybrid against Alzheimer's disease** Berivan MULA, Gülşah BAYRAKTAR, Vildan ALPTÜZÜN

P14	**Development of novel competitive, nonpeptidic SARS-CoV-2 Mpro inhibitors with improved aqueous solubility** Zafer ŞAHİN, Mario RIVERA, Yanli YANG, Ken LIU, Göknil P. C. ŞAHİN, John BACSA, Stephen C. PELLY, Dennis C. LIOTTA
P15	**Identification of a potent apo-selective IDO1 inhibitor for anticancer combination therapy** Nehir ÖZBEN, Yi-Hsien LIU, Chun Hei Antonio CHEUNG, Suat SARI
P16	**Synthesis of disubstituted triazolopyrimidine derivatives and their activity against gastrointestinal system cancers** Melek KAYA, Adile Buse ANDAÇ AKTAŞ, Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL, Hüseyin İSTANBULLU
P17	***In vitro* evaluation of the cytotoxicity and anticancer activity of novel 2-bromothiazolopyrimidine-5-amine derivatives in U87 human glioblastoma cells** Şerife Ezgi ÇETİN, Irmak BAYAZIT, Gülşah EREL-AKBABA, Gülşah BAYRAKTAR, Hüseyin İSTANBULLU
P18	**Design, synthesis, and *in silico* evaluation of novel sulfonamide-chalcone hybrids as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors** Bedia KOÇYİĞİT-KAYMAKÇIOĞLU, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Zafer BULUT, Melike BILGE, Demet TAŞDEMİR, Fatih TOK, Gizem Tatar YILMAZ, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN
P19	**Synthesis, enzyme inhibitory and antioxidant activities of novel sulfonyl thiosemicarbazide derivatives** Zafer BULUT, Nedime YANÇ, Yusuf SICAK, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, Emine Elçin ORUÇ-EMRE
P20	**Synthesis and structural elucidation of novel amidine derivatives derived from 4-cyanophenol via Pinner reaction** Samet EVYAPAN, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, Emine Elçin ORUÇ-EMRE
P21	**Design, synthesis, molecular modeling, and in vitro studies of novel chalcones bearing sulfonate group as protein tyrosine phosphatase 1β (PTP-1β) inhibitors** Sevilay KIRKGÖZ, Bedriye Seda KURŞUN AKTAR, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Demet TAŞDEMİR, Dilara KÜLEKÇİ, Gizem Tatar YILMAZ, Zafer BULUT, Ayşegül İYİDOĞAN
P22	**Identification of a potential xanthine oxidase inhibitor through functional-group-guided virtual screening** Kübra ÇALIŞKAN
P23	**Çok aşamalı sanal tarama yaklaşımıyla poli(ADP-riboz) glikohidrolaz (PARG) inhibitörü geliştirilmesine yönelik potansiyel hit bileşiklerin belirlenmesi** Emine Yekta YILMAZ, Deniz LENGERLİ
P24	**Computational identification of selective epoxide hydrolase inhibitors of LTA4H via docking and molecular dynamics** Emine Yekta YILMAZ, Azize Gizem ERGÜL
P25	**Synthesis, molecular docking, and EGFR inhibitory activity of novel thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole derivatives** Ahmet AVCI, Remzi Okan AKAR, Nesrin GÖKHAN-KELEKÇİ, Engin ULUKAYA, Birsen TOZKOPARAN
P26	***In vitro* and *in silico* evaluation of *N*-acylhydrazones as dual aromatase/COX inhibitors with potential relevance to breast cancer** Hayrünnisa TAŞCİ, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Abdullah Burak KARADUMAN, Birsen TOZKOPARAN, Nesrin Gökhan KELEKÇİ
P27	**Design and synthesis of novel 7-(4-methylbenzyloxy)coumarin derivatives as multitarget anticancer agents: *in silico* evaluation** Merve ZENGİN, Esin Akdemir YILMAZ, Ahmet AVCI, Ebru Koçak ASLAN

P28	**Wild-type EGFR inhibitörü olarak yeni kinoksalin–tiyadiazol türevlerinin tasarımı, sentezi ve moleküler modelleme çalışmaları** İlçim CEYHUN, Arzu HIDIR, Berkant KURBAN, Derya OSMANİYE, Serkan LEVENT, Yusuf ÖZKAY, Zafer Asım KAPLANCIKLI
P29	**Design, synthesis, COX-1/COX-2 inhibition, antiproliferative activity, and molecular modelling of novel flurbiprofen-based 1,2,4-triazole acetamides** Tasneem HOSNI, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Abdullah Burak KARADUMAN, Pouria ZARRIN, Birsen TOZKOPARAN, Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ
P30	**Yeni *N,N,N'*-trisübstitüe (tiyo)üre türevlerinin tasarımı, sentezi ve *in silico* değerlendirmesi** İlayda KILIÇ, Gülşah KARAKAYA
P31	**Yeni nesil fenalenon-sülfonamit hibritlerinin sentezi, *in vitro* etkilerinin belirlenmesi ve fotodinamik terapi uygulamaları** Mustafa AYDIN, Merve SAYLAM
P32	**Research on semaxinib Au(III) and Pt(II) complexes bearing 4-dihydroxyboryl-DL-phenylalanine derivatives** Tuğçe CİNEK, Gözde CINAR, Celile Dervişoğlu ÖZDEMİR, Abdullah Burak KARADUMAN, Ayfer Büşra BENKLİ, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Kadriye BENKLİ
P33	**Design and synthesis of hydrazone-linked quinoline–thiazole hybrids as antimicrobial candidates: DNA gyrase/CYP51A1 targeting and SEM-based morphological investigation** Emine Merve AKKAYA, Ülküye Dudu GÜL, Yusuf ÖZKAY, Asaf Evrim EVREN
P34	**Yeni piperazin-1,2,4-triazol hibritlerinin sentezlenmesi ve sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi** Beyzanur TUTUŞ, Asaf Evrim EVREN, Gülşen Akalın ÇİFTÇİ, Leyla YURTTAŞ
P35	**Yeni tiyadiazol-sülfonamid türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve antikanser etkilerinin değerlendirilmesi** Bilge ÇİFTCİ, Derya OSMANIYE, Serkan LEVENT, Büşra Korkut ÇELİKATEŞ, Yusuf ÖZKAY, Zafer Asım KAPLANCIKLI
P36	**Activity-guided design, synthesis, and evaluation of novel thiophene-containing hydrazide-hydrazone derivatives as cholinesterase inhibitors** Zafer BULUT, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, Yusuf SICAK, Emine Elçin ORUÇ-EMRE
P37	**Synthesis and characterization of novel chalcone-based 4-nitrobenzenesulfonate derivatives** Zafer BULUT, Müzeyyen AKA, Bedriye Seda KURŞUN AKTAR, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Demet TAŞDEMİR, Dilara KÜLEKÇİ, Gizem TATAR YILMAZ, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN
P38	**Synthesis of benzimidazole-1,3,4-oxadiazole hybrids and evaluation of their antiproliferative effects in breast cancer cell lines** Mahmut GÖZELLE, Şevval YAMAN, Züleyha ARSLAN, Yaprak Dilber ŞİMAY DEMİR
P39	**Design, synthesis, and cholinesterase inhibitory evaluation of novel 5-(benzylthio)-1,3,4-thiadiazole derivatives** Mahmut GÖZELLE, Burcu KILIÇ
P40	**2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol türevi bileşiklerin sentezi ve antikanser etkinliklerinin araştırılması** Arzu HIDIR, Derya OSMANİYE, Serkan LEVENT, Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Yusuf ÖZKAY, Zafer Asım KAPLANCIKLI
P41	**Synthesis and *in silico* and *in vitro* evaluation of some thiadiazole-containing derivatives as potential antimicrobial agents** İrem ÖZMEN, Asaf Evrim EVREN, Leyla YURTTAŞ, Ülküye Dudu GÜL
P42	**İbandronat-Cu(II) kompleksleşmesine dayanan UV-Vis spektrofotometrik tayini için kompleks oluşum şartlarının araştırılması** Erdal DİNÇ, Murat ÜYE, Asiye ÜÇER

P43	**Comparison of manual and automated sample preparation for LC–MS/MS determination of metformin according to ICH M10** Elif Başak TUNÇER, İsmail ÜSTÜNEL, Berrak GÜNEY, Nesrin YÜZÜAK OKATAN, Onursal SAĞLAM
P44	**DPP-4 inhibitörü içeren farmasötik formülasyonlarda *N*-nitroso safsızlığının (NTTP) tayini için hassas LC–MS/MS yöntemi geliştirilmesi ve validasyonu** Hande YOLDAŞ, Bengi USLU
P45	**Design, synthesis, and evaluation of the cytotoxic activity of a series of amino acid derivatives** Sema YILMAZ ADIN, Guliz ARMAGAN, Ozlem AKGUL
P46	**Activity of novel 2-(naphthalen-2-yloxy)-*N*-(substituted phenyl)acetamide derivatives** Merve Öykü EYTEMİŞ, Petek Nur ABIZ, İrem Durmaz ŞAHİN, Mine YARIM
P47	**4-Metilpirazol oksim eter türevlerinin sentezi ve glioma hücreleri üzerine aktivitesinin *in vitro* ve *in siliko* yöntemlerle değerlendirilmesi** Merve GÜL, Mehmet Abdullah ALAGÖZ, Ceylan HEPOKUR, Öztekin ALGÜL
P48	**Design, synthesis, and structural characterization of novel hydroxylated thiosemicarbazone derivatives** Nursena ŞEKERCİOĞLU, Zafer BULUT, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN
P49	**Synthesis, *in vitro* evaluation, and molecular docking studies of novel chalcones carrying sulfonate groups as potential PTP-1B inhibitors** Müzeyyen AKA, Zafer BULUT, Bedriye Seda KURŞUN AKTAR, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Demet TAŞDEMİR, Dilara KÜLEKÇİ, Gizem TATAR YILMAZ, Ayşegül İYİDOĞAN
P50	**Design, synthesis, and antimicrobial evaluation of 2-aminoethylmorpholine-derived thioureas and 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives** Refiye Eda BULUT, İbrahim Halil KILIÇ, Ayşegül KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, Emine Elçin ORUÇ-EMRE, Aycan YİĞİT ÇINAR
P51	***In vitro* antimicrobial screening of a novel series of imidazole- and pyrazole-bearing oxime ethers against bacteria, Candida species and dermatophytes** Melizsa MELİZSA, Zeynep ÖZDEMİR, Ade ARSIANTI, Simone CARRADORI, Paola ANGELINI
P52	**Synthesis, characterization and DPPH radical scavenging activity of novel Schiff base derivatives** Şevval ERYILMAZ, Sevval Ruken BALTACI, Fatih TOK, Bedia KAYMAKÇIOĞLU
P53	**Yeni tiyazol-piperazin hibrit türevlerinin sentezi ve kolinesteraz inhibitör aktivitelerinin değerlendirilmesi** Burak KIRILMAZ, Leyla PAŞAYEVA FATULLAYEV, Ammar Bahru MOHAMMED, Hanifa FATULLAYEV

Not / Note: Sunumu gerçekleştirecek yazar(lar)ın adı altı çizili olarak gösterilmiştir. / The presenting author(s) are underlined.

DAVETLİ KONUŞMALAR

PLENARY LECTURES

COLLABORATE TO ACCELERATE: METTL3 INHIBITOR DISCOVERY IN A CHANGİNG PHARMA LANDSCAPE

Luc Van Hijfte

16, rue d'Ankara, 67000 Strasbourg, France

lvhijfte@novalix.com

Over the past four decades, the pharmaceutical industry has undergone profound transformations, each reshaping the way innovative medicines are discovered and developed. The traditional model of fully integrated pharmaceutical companies, where all research activities were conducted in-house, has progressively evolved into a highly interconnected ecosystem built on open innovation, strategic partnerships, and external collaboration.

As large pharmaceutical companies have significantly reduced their investments in early-stage research, much of today's innovation originates from a dynamic network of academic institutions, biotechnology companies, contract research organizations (CROs), and venture capital-backed ventures. This new Pharma R&D engine relies on complementary expertise, shared risk, and collaborative approaches to accelerate the delivery of novel therapies to patients.

This presentation will discuss the evolution of the drug discovery landscape and the emerging roles of the different stakeholders within this ecosystem. It will further illustrate how such partnerships can create value through a case study describing the successful collaboration between Aqemia and Novalix, which led to the discovery of novel METTL3 inhibitor series, highlighting the power of combining complementary technologies, scientific expertise, and innovative ways of working.

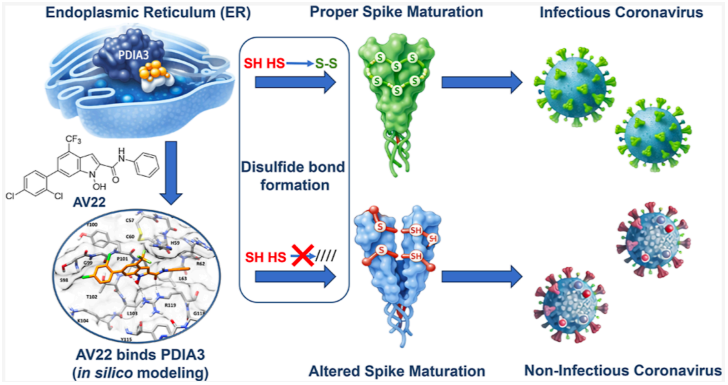
INNOVATIVE APPROACHES FOR TARGETING PROTEİN DISULFIDE ISOMERASE 3 (PDIA3) IN THE DESIGN OF BROAD-SPECTRUM ANTIVIRALS (BSAS)

Iole Mannella[a], Giulia Bononi,[b] Giulia Sibille,[c] Erika Plicanti,[e] Fabio Testori,[d] Giusy L. Fratello,[b] Arianna Maggiora,[c] Stefano Sainas,[a] Marta Giorgis,[a] Donatella Boschi,[a] Riccardo Miggiano,[d] Miriana Di Stefano,[b] Lisa Piazza,[b] Carlotta Granchi,[b] Giulio Poli,[b] Tiziano Tuccinardi,[b] Valeria Di Bussolo,[b] Giulia Freer,[e] Mauro Pistello,[e] Davide M. Ferraris,[d] Giorgio Gribaudo,[b] Filippo Minutolo[b], Marco L. Lolli[a]

[a]*Department of Drug Science and Technology, University of Torino, Italy*
[b]*Department of Pharmacy, University of Pisa, Pisa, Italy*
[c]*Department of Life Sciences and Systems Biology, University of Turin, Turin, Italy;*
[d]*Department of Pharmaceutical Sciences, University of Eastern Piedmont 28100, Novara, Italy*
[e]*Centre for Instrumentation Sharing, and Retrovirus Center Dept. of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, Univ. of Pisa, Pisa, Italy;*

marco.lolli@unito.it

To address global pandemic preparedness, research is shifting towards Host-Targeting Antivirals (HTAs) to develop Broad-Spectrum Antivirals (BSAs). Unlike traditional antivirals that target rapidly mutating viral components, often leading to drug resistance, HTAs inhibit highly conserved host mechanisms, such as the Endoplasmic Reticulum's protein folding machinery. Protein disulfide-isomerase A3 (PDIA3) catalyzes the vital "*disulfide shuffling*" (isomerization) of nascent glycoproteins, a universal requirement for viral envelope proteins, such as the *h*CoV Spike or IAV HA, to achieve their correct, infectious 3D fold. By inhibiting PDIA3, we halt this maturation process, trapping viral glycoproteins in misfolded states and thereby neutralizing viral infectivity, designing Broad-Spectrum Antivirals.[1] A campaign dedicated to the identification of PDIA3 drug-like inhibitors, started from a rigorous screening campaign of over 1,600 compounds, validated PDIA3 as a therapeutic target and identifies a series of chemotypes. In particularly, this talk is focused on the *hit-to-lead* process that identified the *lead* candidate **AV22** [2] as well as backups candidates owing *benzoisothiazoles* or *sulfonamide structures.* As a *first-in-class* non-covalent inhibitor, **AV22** demonstrates nanomolar antiviral efficacy, a robust drug-like profile, and an incredibly high selectivity index (SI). All the process will be presented and fully detailed, together with a comment on the future opportunities in targeting PDIA3.



References

[1] G.Sibille, A. Maggiora, G. Cimato, A. Luganini, G. Gribaudo* *Targeting the human protein disulfide isomerase A3 as a broad-spectrum antiviral approach against human respiratory viruses* Int. J. of Antimicrobial Agents 67 (**2026**) 107802

[2] G: Bononi, G: Sibille, e. Plicanti, F. Testori, G. L. Fratello, A. Maggiora, I. Mannella, S. Sainas, M. Giorgis, D. Boschi, R. Miggiano, M. Di Stefano, L. Piazza, C. Granchi, G. Poli, T. Tuccinardi, V. Di Bussolo, G. Freer, M. Pistello, D. M. Ferraris, G. Gribaudo, M. L. Lolli, and F. Minutolo* *Development of N-Hydroxyindole-2-Carboxamides as New Host-Targeted Broad-Spectrum Antiviral Agents Against Human Respiratory Viruses J. Medicinal Chemistry* **2026** *in press* (doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c01625)

BEYOND THE SYNTHETIC ROUTE: IMPURITIES, GENOTOXICITY AND CONTROL STRATEGIES IN API DEVELOPMENT

Esen Bellur Atici[a,b]

[a]*DEVA Holding A.S., R&D Center, 59510 Kapaklı, Tekirdağ, Türkiye*

[b]*Gebze Technical University, Faculty of Science, Chemistry Department, Gebze, Kocaeli, Türkiye*

ebellur@deva.com.tr

The development of an active pharmaceutical ingredient (API) is not limited to establishing an efficient synthetic route; it requires a comprehensive understanding of how process chemistry influences impurity formation, fate, purge, and ultimately the quality and safety of the drug substance [1]. As process development progresses from laboratory synthesis to a robust manufacturing process, impurity management becomes an integral part of route selection, process optimization, analytical strategy, and control strategy.

This presentation will provide a risk-based perspective on impurity management in API development, focusing on the interplay between process chemistry and impurity control. The formation and fate of process-related impurities will be considered in the context of reaction pathways, process parameters, downstream transformations, and purge capability. Approaches for impurity identification and characterization, together with the integration of process understanding and analytical data into impurity risk assessment, will be discussed [2–6].

Particular emphasis will be placed on potentially genotoxic impurities and the practical application of the principles described in ICH M7, including structural alerts, experimental evidence, acceptable intake concepts, and risk-based control strategies [1–6]. The challenges associated with translating a theoretical structural concern into a scientifically justified assessment will be explored, highlighting the importance of considering impurity formation, exposure, fate, and removal within the overall manufacturing process.

Selected examples from pharmaceutical process and API development will illustrate how impurity knowledge can guide synthetic route selection, process design, optimization of impurity purge, analytical control, and specification setting [2–6]. These examples will demonstrate that effective impurity control is most robust when it is designed into the process from the early stages of development rather than addressed solely through end-product testing.

Acknowledgements: The author gratefully acknowledges the management of DEVA Holding A.Ş., İstanbul, Türkiye, for their support.

References

[1] ICH Guideline Q3A(R2), Impurities in New Drug Substances; ICH Guideline M7(R2), Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.
[2] Yazar, Y.; Aydın Özel, F.G.; Bellur Atici, E.; Yılmaz, E.; Narin, İ. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2024, 238, 115845.
[3] Demirhan, T.; Guksu, E.; Yazar, Y.; Keskin, E.; Bellur Atici, E.; Özkan, S.A. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2024, 243, 116085.
[4] Ağtaş, Ç.; Bellur Atici, E. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2025, 258, 116757.
[5] Oktar Uzun, B.; Kaygu, P.; Keskin, E.; Bostancıoğlu, G.; Soyer Can, O.; Ceren Miser, M.; Ağtaş, Ç.; Bellur Atici, E.; Özkan, S.A. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2025, 263, 116926.
[6] Aydın, Ç.; Yazar, Y.; Yılmaz, H.; Bellur Atici, E.; Özkan, S.A. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2026, 278, 117554.

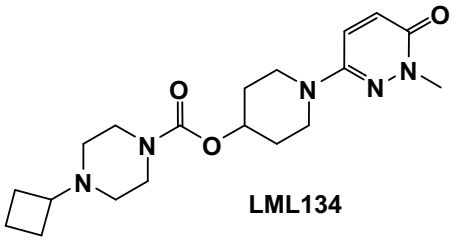
THE IMPORTANCE OF USING PROPER ASSAYS IN DRUG DİSCOVERY

Yves P. Auberson

Novartis Pharma AG, Global Drug Discovery Lichtstrasse 35, Forum 1, 4056 Basel Switzerland

yves.auberson@novartis.com

Drug discovery is slow, costly and prone to attrition. De-risking it starts with defining the target candidate profile early and implementing assays that answer the critical questions: does the compound reach its target, stay long enough, and reach a safe, efficacious concentration? The discovery of LML134, an H3 receptor inverse agonist for narcolepsy, illustrates this: a stringent occupancy profile, backed by receptor occupancy, mechanistic and EEG efficacy assays led to the identification of a clinical drug candidate.[1]



LML134

Can *in silico* models replace such assays? So far, machine learning works for predicting physicochemical properties but not for those related to biology. We will discuss why when looking at the prediction of pharmacokinetic half-life with a proportionality equation combining clearance, protein binding and membrane affinity.[2] While failing on a large dataset, it improved after data curation, and correlated well only within chemical series. Data quality and scope remain serious bottlenecks, keeping drug optimization a collaborative art requiring the skills of experienced medicinal chemists.

References

[1] Troxler, T.; Feuerbach, D.; Zhang, X.; Yang, C.; Lagu, B.; Perrone, M.; Wang, T-L.; Briner, K.; Bock, M.; Auberson, Y.P. ChemMedChem 2019, 14, 1238 – 1247.

[2] Miralbell, C.P.; Desrayaud, S.; Oberhauser, B.; Reilly, J.; Auberson, Y.P. ChemMedChem 2025, 20(16), e202500459.

DISMANTLING TACC3 WITH NOVEL SMALL MOLECULES: OVERCOMING A MULTIFUNCTIONAL PLAYER IN AGGRESSIVE SOLID TUMORS

Erden Banoglu,[a] Burcu Çalışkan,[a] Deniz Lengerli,[a] Kübra Çalışkan,[a] Özge Akbulut,b Özge Saatçi,[b] Chaemin Lim,[c] Sridhar Vempati,[c] Özgür Şahin[b]

[a]*Gazi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey*

[b]*Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425, USA*

[c]*A2A Pharmaceuticals, Inc., 1185 Avenue of the Americas, New York, NY 10036, USA*

banoglu@gazi.edu.tr

TACC3 governs microtubule and centrosome dynamics, fueling chromosomal instability and aggressive tumor progression. Through a network of protein partners, it also shapes the DNA damage response, hematopoiesis, epigenetics, and immune regulation. Genetic suppression of TACC3 arrests cancer cell growth in vitro and in vivo, nominating it as a compelling target in hard-to-treat malignancies — yet one long considered undruggable.

Combining phenotypic screening with rational design, we developed BO-264, a first-in-class small molecule that selectively blocks TACC3 protein–protein interactions. Binding assays and kinome profiling confirmed its selectivity, and the compound disrupts TACC3 complexes with Clathrin/KIFC1 and MBD2/HAT, simultaneously derailing mitosis, DNA damage repair, and epigenetic control. Systematic structure–activity relationship studies on the BO-264 scaffold delivered a clinical compound, AO-252, now in Phase I clinical trials with A2A Pharmaceuticals (NCT06136884).

References

[1] Lengerli, D.; Çalışkan, Ö. A.; Çalışkan, K.; Saatci, Ö.; Lim, C.; Vempati, S.; Çalışkan, B.; Şahin, Ö.; Banoglu, E. Bioorganic Chemistry 2025, 156, 108204.
[2] Akbulut, O.; Lengerli, D.; Saatci, O.; Duman, E.; Seker, U.; Isik, A.; Akyol, A.; Çalışkan, B.; Banoglu, E.; Sahin, O. Molecular Cancer Therapeutics 2020, 19(6), 1243-1254.

IT'S TIME TO WAKE FROM HIBERNATION: TARGETING MITOCHONDRIA FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

Nadir Ulu[a],Daniël H. Swart[b,c], Zafer Sezer[d,e], Ahmet İnal[d,e], Mustafa M. Mazıcıoğlu[f], Serhat Kozlu[a], Sedat Altuğ[g], Adrianus C. van der Graaf[c], Rob H. Henning[b], Daan J. Touw[b,h], Guido Krenning[b,c], Murat Emre[9]

[a]Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri A.Ş., Ankara, Türkiye, [b]Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, [c]Sulfateq B.V., Groningen, The Netherlands, [d]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye, [e]Hakan Cetinsaya Good Clinical Practice and Research Centre (İKUM), Kayseri, Türkiye, [f]Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye, [g]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Demiroğlu Bilim University, İstanbul, Türkiye, [h]Department of Pharmaceutical Analysis, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, [i]Department of Neurology, İstanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

n.ulu@genilac.com

During hibernation, mammalian tissues and blood cells are protected from oxidative stress–induced damage through profound metabolic adaptations that markedly reduce oxygen consumption and nutrient requirements [1,2]. These adaptations contribute to the maintenance of cellular integrity and function during prolonged periods of hypometabolism and hypothermia [3]. SUL compounds represent a novel class of chemical agents with potential applications in cellular preservation and protection. These compounds have the potential to address significant unmet medical needs across several therapeutic and biomedical areas, including indications with substantial clinical potential [4]. The development of SUL compounds is grounded in biological principles derived from hibernation research, particularly the mechanisms by which hibernating mammals maintain cellular integrity and viability during profound hypometabolism, hypoxia, hypothermia, and oxidative stress [3].

The objective of this Phase I study was to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of SUL-238 in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) following oral administration of single and multiple doses in healthy subjects aged >40 years.

A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled First-in-Human (FIH) study was conducted in four parts (N=83). In Part 1, single ascending doses ranging from 50 mg to 2000 mg were evaluated. In Parts 2 and 2B, single-dose PK and the food effect were evaluated at doses of 1000 mg and 2000 mg, respectively. In Part 3, the Multiple Dose phase, two cohorts received either 2000 mg twice daily (bid) or 1500 mg three times daily (tid) for 14 days.
SUL-238 was well tolerated with no serious adverse events (AEs) reported. The majority of AEs were mild to moderate in severity and unrelated to SUL-238. SUL-238 was rapidly absorbed and systemic exposure increased with increasing dose. Elimination occurred through both renal and fecal excretion. SUL-238 crossed the blood-brain barrier and demonstrated substantial penetration into the CSF, which correlated with plasma exposure. Repeated administration of 1500 mg tid resulted in a more favorable PK profile with significant CSF exposure.

References:

[1] Soo, E.; Welch, A.; Marsh, C.; McKay, D.B. Transplant Rev (Orlando) 2020, 34(1), 100512.
[2] Shemarova, I.V.; Nikitina, E.R. International Journal of Molecular Sciences 2026, 27(3), 1319.
[3] Carey, H.V.; Andrews, M.T.; Martin, S.L. Physiological Reviews 2003, 83(4), 1153-1181.
[4] Swart, D.H.; et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2026, 220, 107469.

COUMARIN HYBRIDS AND TAIL SCREENING FOR THE SELECTIVE CARBONIC ANHYDRASE IX AND XII INHIBITION

Simone Carradori

Department of Pharmacy, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, via dei Vestini 31, 66100 Chieti, Italy

simone.carradori@unich.it

Carbonic Anhydrases (CAs) represent regulators of cell adaptation to hypoxia, pH regulation, and metabolic fitness. Among cancers, lung cancer, multiple myeloma and melanoma are sustained by hypoxia-driven metabolic adaptation, extracellular acidification, and redox imbalance. Tight regulation of tumor extracellular pH, also mediated by Carbonic Anhydrases IX and XII, is crucial for cancer cell survival, progression, and stemness, making these two isoforms attractive therapeutic targets. We designed and synthesized three libraries of terpenoid-based hybrids by connecting terpenoids with either the natural coumarin umbelliferon or the 2,2'-dipicolylamine (DPA) scaffold [1,2]. This chemical strategy aimed to selectively inhibit tumor-associated CAs IX/XII through coumarin- or DPA-mediated recognition, while tail and linker fragments were introduced to enhance lipophilicity, membrane permeability, and potential redox-modulating properties. The compounds were tested by a Stopped-Flow assay for CA inhibition, in cell-based assays for anti-proliferative properties and by means of several anti-oxidant/anti-inflammatory assays. The most active compounds, connecting the coumarin core to a terpenoid tail (vanilloid derivatives), inhibited the targeted CAs in the nanomolar range, showing higher selectivity over off-target isoforms (I and II). In studies performed on cancer cell lines, selected derivatives reduced viability and displayed favorable selectivity over normal cells. In silico investigations suggested that the compounds were able to interact selectively with the target enzymes. Collectively, these results support a dual-targeting strategy in which selective inhibition of tumor-associated CAs, combined with redox/inflammation modulation, interferes with adaptive mechanisms of cancer cells, providing a rational framework for the development of efficacious agents against metabolically resilient malignancies.

References

[1] Melfi, F.; Mencarelli, N.; Carradori, S.; Gallorini, M.; Angeli, A.; Poli, G.; Cataldi, A.; D'Agostino, I.; Di Credico, A.; Di Baldassarre, A.; Tuccinardi, T.; Supuran, C.T. Journal of Medicinal Chemistry 2026, 69(2), 1454-1472.

[2] Saravanan, V.; Angeli, A.; Melfi, F.; Amodio, N.; Valentino, I.; Gentile, M.; D'Agostino, I.; Muthukumaradoss, K.; Zengin, G.; Moi, D.; Şimşek, R.; Supuran, C.T.; Carradori, S. Pharmaceuticals 2026, 19(5), 717.

DOKTORA TEZİ SÖZLÜ SUNUMLAR

DOCTORAL THESIS ORAL PRESENTATIONS

INTEGRATED IN SILICO AND STD NMR INVESTIGATIONS OF IMMUNO-NEUROMODULATORY AGENTS TARGETING MYASTHENIA GRAVIS AND INFLAMMATORY PATHWAYS

Errikos Petsas [a], Christos T. Chasapis [a], Thomas Mavromoustakos [a]

[a]*Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece*

errpets@chem.uoa.gr

Myasthenia Gravis (MG) is a chronic autoimmune neuromuscular disorder characterized by muscle weakness and fatigue primarily caused by autoantibodies against the acetylcholine receptor. Current therapeutic management relies on symptomatic treatment with acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, immunosuppressive corticosteroids and antimetabolites; however, these agents frequently exhibit off-target toxicities, lack target selectivity, and fail to provide comprehensive disease-modifying outcomes [1].

The primary objective of this study is to explore the multi-target repurposing potential of established MG drugs -namely azathioprine, prednisone and pyridostigmine- and identify novel structural analogues capable of simultaneously modulating cholinergic transmission and chronic inflammatory cascades while preserving a favorable safety profile [2].

A multidisciplinary strategy was implemented combining ligand-based virtual screening, Extra Precision Induced Fit Docking (Maestro Schrödinger 2021-2) and 200 ns Desmond Molecular Dynamics (MD) simulations across a panel of key biological targets (AChE, 5-LOX, 15-LOX, LOX-1 and COX-1 as a counter-screen). Biophysical validation was conducted via 1D ^{1}H Saturation Transfer Difference (STD) NMR spectroscopy to map the binding epitopes and determine dissociation constants (K_d) through non-linear Langmuir regression [3].

Virtual screening revealed a novel prednisone-derived analogue, displaying exceptional multi-target affinity toward AChE (-15.585 kcal/mol) and 5-LOX (-14.135 kcal/mol), with persistent trajectory stability throughout 200 ns MD simulations (RMSD < 3.5 Å) and favorable ADMET metrics, including peripheral restriction (logBB = -0.011). These findings substantiate these scaffolds as promising polypharmacological leads bridging neuroprotection, enzymatic inhibition and immunomodulation.

References

[1] A. H. Obaid *et al.*, 'Heterogeneity of Acetylcholine Receptor Autoantibody–Mediated Complement Activity in Patients With Myasthenia Gravis', *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, vol. 9, no. 4, p. e1169, Jul. 2022, doi: 10.1212/NXI.0000000000001169.

[2] N. Salari *et al.*, 'Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis', *J. Transl. Med.*, vol. 19, no. 1, p. 516, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12967-021-03185-7.

[3] E. Petsas *et al.*, '*In silico* and NMR studies on pharmaceutical compounds with therapeutic action against Myasthenia Gravis', *J. Biomol. Struct. Dyn.*, pp. 1–19, Jul. 2025, doi: 10.1080/07391102.2025.2532095.

YENİ NİKOTİNAMİT FOSFORİBOZİLTRANSFERAZ (NAMPT) İNHİBİTÖRÜ/SİRTUİN 1 (SIRT1) AKTİVATÖRÜ HİBRİT BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Fikriye Özgencil[a], Selen Özge Almamış[b], Hüseyin Çimen[b], Alberto Massarotti[c], Gökçen Eren[a]

[a]*Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[b]*Gebze Teknik Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Kocaeli, Türkiye*
[c]*Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Dipartimento di Scienze del Farmaco, Novara, İtalya*

fikriyeozgencil@gazi.edu.tr

Kanser hücrelerinde artan metabolizma, büyüme ve NAD^+ tüketen enzim aktivitesi, NAD^+'ın normal hücrelere kıyasla daha hızlı tükenmesine ve bu hücrelerin NAD^+ eksikliğine karşı daha hassas hale gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, ana NAD^+ sentez yolağında hız limitleyici bir enzim olarak görev alan NAMPT, kanser tedavisi açısından önemli bir hedef haline gelmektedir. SIRT1 ise, NAD^+'ı kofaktör olarak kullanarak DNA tamiri, gen ekspresyonu ve hücre ölümü gibi birçok hücresel faaliyette görev almaktadır [1]. Tez çalışmamızda, NAMPT inhibisyonu ve SIRT1 aktivasyonunun aynı anda sağlanması ile hücresel NAD^+ düzeylerinin daha etkili biçimde azaltılarak, NAD^+ eksikliğine duyarlı kanser hücrelerinde daha güçlü bir antiproliferatif etki hedeflenmiştir. Bu amaçla, hem NAMPT inhibisyonu hem de SIRT1 aktivasyonu sağlayan hibrit bileşiklere ulaşmak için her iki hedefe yönelik oluşturulan farmakofor modeller ile sıralı sanal tarama çalışması gerçekleştirilmiştir. Tarama sonucunda her iki hedef için istenilen özellikleri karşılayan dokuz bileşik (**F1**-**F9**) satın alınarak *in vitro* NAMPT ve SIRT1 aktiviteleri belirlenmiş; **F1**, **F2**, **F3** ve **F5**'in hem NAMPT inhibitörü hem de SIRT1 aktivatörü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Aralarından **F1** güçlü NAMPT inhibitörü (IC_{50}=0.89 µM) ve seçici SIRT1 aktivatörü ($EC_{1.5}$=16.45 µM) olması nedeniyle öncü bileşik olarak seçilmiş, optimizasyon çalışmaları ile 3-[*N*-(arilmetil)sülfamoil]-*N*-(aril)benzamit türevi on iki adet bileşik (**STF1**-**STF12**) tasarlanmıştır. Bu bileşiklerden **STF2** (NAMPT IC_{50}=11.24 µM; SIRT1 $EC_{1.5}$=16.98) ve **STF6** (NAMPT IC_{50}=19.15 µM; SIRT1 $EC_{1.5}$=0.59 µM) kodlu bileşikler, dual NAMPT inhibitörü ve SIRT1 aktivatörü olarak belirlenmiştir. Bileşiklerin ilgili hedeflerle etkileşimleri moleküler modelleme teknikleriyle (Moleküler docking, MM-GBSA ve MD simülasyonları) incelenmiş, sonuçlar biyolojik veriler ile uyumlu bulunmuştur. Dual etkili olarak tanımlanan **F1**, **F2**, **STF2** ve **STF6** kodlu bileşiklerin insan Caki-1 böbrek, HCT116 kolorektal ve Hep3B karaciğer kanser hücreleri ile insan HEK293T embriyonik böbrek hücreleri (kanser olmayan) üzerindeki etkileri incelenmiş, elde edilen bulgular, bu bileşiklerin NAMPT ve SIRT1 üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (Proje No: 224S108 ve 124S441) ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) (Proje no: 16839) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Ozgencil, F., et al., Targeting the NAD+ salvage pathway: Identification of bifunctional NAMPT inhibitors and SIRT1 activators through pharmacophore-based virtual screening. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2026. 141: p. 118754.

İNDOL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI TAYİNİ VE ANTİVİRAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Gözde Çınar[a,b], Annelies Stevaert[c], Lieve Naesens[c], Gökçe Cihan Üstündağ[d]

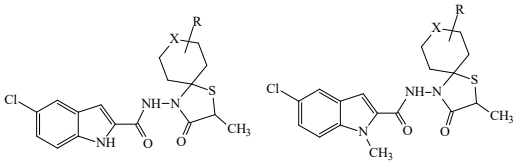
[a] *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*
[b] *İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[c] *KU Leuven, Rega Tıbbi Araştırma Enstitüsü, Leuven, Belçika*
[d] *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

gozde.cinar@istun.edu.tr

Koronavirüsler (CoV'lar), insanlarda ve hayvanlarda başta solunum ve sindirim sistemlerini etkileyen, zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir [1]. İnsanlarda enfeksiyona neden olan koronavirüsler arasında HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 genellikle hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurken, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 daha ciddi solunum yolu hastalıklarına yol açmaktadır [2]. Özellikle SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi, koronavirüslere karşı yeni ve etkili antiviral ajanların geliştirilmesinin önemini ortaya koymuştur.

Bu doğrultuda, daha önce antiviral etkinlikleri bildirilen spirotiyazolidinon bileşiklerinden [3-5] hareketle, yan zincirinde indol halkası taşıyan 5-kloro-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-aza/4,8-diazaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit (3a–3l) ve 5-kloro-1-metil-*N*-(2-metil-3-okso-1-tiya/1,8-ditiya-4-aza/4,8-diazaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamit (6a–6l) yapısında toplam yirmi dört yeni bileşik tasarlanmış, sentezlenmiş, saflaştırılmış ve yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, APT, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-MS gibi spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır. Etil-5-kloro-1*H*-indol-2-karboksilat ve etil 5-kloro-1-metil-1*H*-indol-2-karboksilatın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilen hidrazid türevlerinin, 2-merkaptopropiyonik asit ve uygun ketonlarla tek kapta gerçekleştirilen kondensasyon reaksiyonları sonucunda hedef spirotiyazolidinon türevleri elde edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin antiviral aktiviteleri, HCoV-229E'ye karşı HEL299 hücrelerinde ve SARS-CoV-2'ye karşı A549$^{A/T}$ hücrelerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bazı bileşiklerin her iki virüse karşı belirgin antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Spirohalkanın 8-konumunda *ter*-pentil grubu taşıyan **3k** kodlu bileşik, HCoV-229E ve SARS-CoV-2'ye karşı sırasıyla 3,6 ± 0,1 µM ve 1,4 ± 0,6 µM EC_{50} değerleri ile serinin öne çıkan bileşiği olmuştur. Ayrıca 3k'nın karşılık gelen hücre hatlarında test edilen en yüksek konsantrasyonda belirgin sitotoksik etki göstermemesi, yüksek selektivite indeksine sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bileşiklerin ADME özelliklerinin de ilaç geliştirme açısından uygun profiller sergilediği belirlenmiştir.



3a-l 6a-l

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:TDK-2023-39800

Kaynakça

[1] Masters, P.S. Virology 2019, 537, 198-207.
[2] Schoeman, D.; Fielding, B.C. Virology Journal 2019,16(1), 69.
[3] Apaydın, Ç.B.; Cesur, N.; Stevaert, A.; Naesens, L.; Cesur, Z. Archiv der Pharmazie 2019, 352(6), 1800330.
[4] Apaydın, Ç.B.; Van Loy, B.; Stevaert, A.; Naesens, L. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2021, 196 (3), 294-299.
[5] Van Loy, B.; Apaydın, Ç.B.; Noppen, S.; Vandeput, J.; Voet, A.; Cihan-Üstündağ, G.; Naesens, L.; Stevaert, A. Bioorganic Chemistry 2026, 179, 109995.

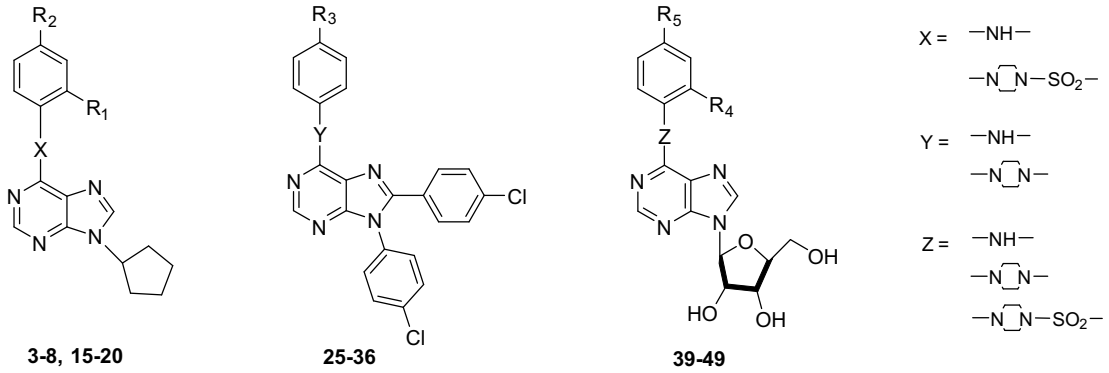
YENİ BAZI PÜRİN NÜKLEOBAZ VE NÜKLEOZİT ANALOĞU BİLEŞİKLERİN SENTEZ, YAPI AYDINLATILMASI, OVER KANSER HÜCRELERİNDEKİ SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Pınar Kul Karadenizli[a,b], Beyza Yavuzcan[c,d], İrem Durmaz Şahin[c,d], Meral Tunçbilek[a]

[a] *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06560, Türkiye*
[b] *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06110, Türkiye*
[c] *Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), Sarıyer, 34450, İstanbul, Türkiye*
[d] *Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sarıyer, 34450, İstanbul, Türkiye*

pkul@ankara.edu.tr

Dünya çapında kadınlarda en sık görülen yedinci kanser olan over kanseri, jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortalite oranına sahip hastalıklardan biridir. Pürin nükleobaz ve pürin nükleozit analogları (PNA'lar) yaklaşık 50 yıldır klinikte kullanıma sahip olup, doğal nükleozitlerle yarışmalı etkileşimlere girerek antimetabolit etki oluşturmakta ve çeşitli temel hücresel enzimlerin aktivitesini inhibe etmektedir. Bu çalışmada over kanserinde kullanılabileceği öngörülen dört seri pürin nükleobaz (**3**-**8**, **15**-**20**, **25**-**30**, **31**-**36**) ve 3 seri pürin nükleozit analoğu (**39**-**40**, **41**-**43**, **44**-**49**) sentezlenmiş ve sitotoksik aktiviteleri test edilmiştir. Pürin nükleobaz türevleri; 6-kloropürin'in alkilasyonu ve aromatik nükleofilik sübstitüsyonu ya da 4,6-dikloro-5-nitropirimidin'den hareketle indirgenme, sübstitüsyon ve siklizasyon basamaklarıyla sentezlenmiştir. Pürin nükleozit türevleri ise glikozidik bağ oluşumu, asetil koruyucu gruplarının hidrolizi ve anilin/piperazin türevleriyle sübstitüsyon yoluyla hazırlanmıştır. Toplam 35 adet orijinal pürin nükleobaz ve nükleozit türevinin kimyasal yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrometrisi analizleri ile kanıtlanmıştır. Sentezlenen türevlerin insan over kanseri hücre hatları (OVSAHO, KURAMOCHI, CAOV-3) üzerindeki sitotoksik aktiviteleri, NCI-Sülforodamin B (SRB) Hücre Canlılık Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Olaparib ve Karboplatin'e karşı en aktif molekülün bileşik **30** olduğu görülmüştür. Bileşik **30** IC_{50} = 7,26 ± 0.2 µM (OVSAHO), 7,81 ± 1,81 µM (KURAMOCHI) ve 1,5 ± 1,9 µM (CAOV-3) değerleriyle Karboplatin ve Olaparib'ten daha aktif bulunmuştur. En aktif türev olarak belirlenen bileşik **30**'un etki mekanizmasını değerlendirmek amacıyla Propidyum İyodür (PI) Boyaması ile Hücre Döngüsü Analizi yapılmış ve sonuçlar bu bileşiğin Sub-G1 popülasyonunda artışa yol açtığını ve over kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü tetikleyebileceğini ortaya koymuştur.



Bu tez çalışması, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TDK-2024-3732 proje numarası ile desteklenmiştir.

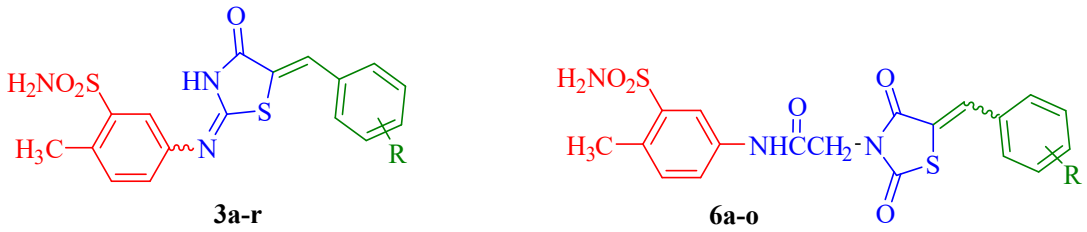
5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Merve Zengin[a], Oya Unsal Tan[a], Suna Sabuncuoglu[b], Reem K. Arafa[c], Ayla Balkan[a]

[a]*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.*
[b]*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.*
[c]*Drug Design and Discovery Lab, Zewail City of Science and Technology, Cairo, Egypt*

merveozdagli@hacettepe.edu.tr

İki farklı moleküler mekanizmayı hedefleyen dual hedefli bileşiklerin keşfi, antikanser ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında oldukça popüler bir yaklaşım haline gelmiştir [1]. Bu bağlamda, karbonik anhidraz IX (CAIX) ve vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü-2 (VEGFR-2), antikanser etkili yeni bileşiklerin keşfinde önemli terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır [2, 3]. Bu çalışmada, CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinaz üzerinde dual inhibitör etki göstermesi hedeflenen 2-metilbenzensülfonamit taşıyan 4-tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion türevi toplam otuz iki yeni bileşik sentezlenmiş ve yapıları IR, ^{1}H-/^{13}C-NMR ve HRMS spektral analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri referans bileşikler olan dorzolamit ve asetazolamit ile karşılaştırılarak incelenmiştir. En güçlü CAIX inhibitör etkiye sahip altı bileşiğin VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri sorafenib ile karşılaştırılarak test edilmiş, ayrıca MCF-7 meme kanser hücre hattı ve 3T3 fare fibroblast hücre hattına karşı sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. 4-Tiyazolidinon türevlerinden 2-klorofenil grubu taşıyan bileşiğin (CAIX IC_{50} = 0,035 µM; VEGFR-2 IC_{50} = 0,093 µM) ve 2,4-tiyazolidindion türevlerinden 4-klorofenil grubu taşıyan bileşiğin (CAIX IC_{50} = 0,041 µM; VEGFR-2 IC_{50} = 0,048 µM), CAIX ve VEGFR-2 enzimlerine karşı dual inhibitör aktivite gösteren en güçlü bileşikler olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin CAIX ve VEGFR-2 enzimlerinin aktif bölgelerindeki olası protein-ligand etkileşimlerini tespit etmek amacıyla moleküler kenetleme çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, tüm hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri *in siliko* olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Hedef bileşiklerin tasarımı

Kaynakça

[1] Doostmohammadi A; Jooya H; Ghorbanian K; Gohari S; Dadashpour M. Cell Commun Signal 2024,22(1),228.
[2] Hefny SM, El-Moselhy TF, El-Din N, Giovannuzzi S, Bin Traiki T, Vaali-Mohammed M-A, et al. Journal of Medicinal Chemistry. 2024, 67(9), 7406-30.
[3] Elsawi AE, Elbadawi MM, Nocentini A, Almahli H, Giovannuzzi S, Shaldam M, et al. Journal of Medicinal Chemistry. 2023,66(15),10558-78.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ ARİLSÜLFONAMİD ARTIĞI TAŞIYAN 2-İNDOLİNON TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Asu Büşra Temizer-Keser[a,b], Merve Yıldırım[c], Öyküm Genç-Akar[c], Ayşe Erol Bozkurt[d], Serap Sancar[c], Füsun Öztay[c], Nilgün Karalı[e]

[a]*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34500 İstanbul, Türkiye*
[b]*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 34126 İstanbul, Türkiye*
[c]*İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34134 İstanbul, Türkiye*
[d]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 34093 İstanbul, Türkiye*
[e]*İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34116 İstanbul, Türkiye*

asu.temizer@iuc.du.tr

Tirozin kinaz (TK) inhibitörleri, TK aracılı sinyal iletim yolaklarını baskılayarak tümör hücrelerinde proliferasyon ve anjiyogenezi inhibe eden, ayrıca apoptozu indükleyen hedefe yönelik terapötik ajanlardır [1]. Bu çalışmada, 2-indolinon halkasının 5- konumunda sülfonamid artığı taşıyan 2-indolinon-indol bileşikleri selektif TK inhibitör etkili, potansiyel antikanser ajanlar olarak tasarlanmıştır. 1*H*-indol-2,3-dion (**1**) bileşiğinin metil iyodür ile alkillenmesiyle 1-metil-1*H*-indol-2,3-dion (**2**) elde edilmiş, bileşik **1** ve **2'**nin hidrazin hidrat varlığında Wolff-Kishner redüksiyonu ile 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onlar (**3a**,**b**) sentezlenmiştir. Bileşik **3a**,**b**'nin klorosülfonik asit ile reaksiyonundan 2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sülfonil klorürler (**4a**,**b**) elde edilmiş, ardından çeşitli amin türevleri ile etkileştirilerek 2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sülfonamidler (**5a,b** ve **6a-j**) sentezlenmiştir. Bileşik **5a,b** ve **6a-j**'nin 1*H*-indol-3-karbaldehitler (**7a-c**) ile Knoevenagel kondenzasyonu sonucu hedef bileşikler olan 3-[(1*H*-indol-3-il)metiliden)]-2-okso-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sülfonamidler (**8a-d** ve **9a-u**) kazanılmış, yapıları analitik ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. İlaç adayı olabilme potansiyelleri *in silico* değerlendirilen **8a-d** ve **9a-u** bileşikleri, öngörülen teorik sınırlar içerisinde ADME profilleri sergilemiştir. Bileşik **8a-b** ve **9a-u**'nun sitotoksik etkileri karaciğer (HEPG2), böbrek (A498) ve kolon (HT-29 ve HCT-116) kanser hücre hatları ve sağlıklı insan umbilikal ven endotel (HUVEC) ve insan böbrek endoteli (HEK293) hücrelerinde MTT yöntemi ile belirlenmiştir. Referans standart olarak kullanılan sunitinib malata kıyasla HT-29 (IC_{50}= 2,94 µM, SI >3) ve HCT-116 (IC_{50}= 1,78 µM, SI >4) kanser hücrelerine karşı daha güçlü sitotoksik etki, daha düşük toksisite ve daha yüksek selektivite gösteren **9d** (IC_{50}= 0,75 µM, SI >53, HCT-116), **9g** (IC_{50}= 1,13 µM, SI >88, HT-29), **9h** (IC_{50}= 1,04 µM, SI >96, HCT-116) ve **9u** (IC_{50}= 0,40 µM, SI >250, HT-29) bileşikleri ileri çalışmalar için seçilmiştir. **9g**, **9h** ve **9u** bileşiklerinin akım sitometri analizleri yapılmış, nekroza neden olmadan apoptozu indükledikleri tespit edilmiştir. Ayrıca, bileşik **9d** ve **9h**'nin hücre sinyal yolaklarına etki tayini ve Src, c-Met, PDGFR-β kinazlarına inhibitor etki tayini çalışmaları yapılmıştır. Lider bileşik **9u**'nun hedef kinazlara karşı moleküler dinamik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma; TÜBİTAK-BİDEB 2211-A ve YÖK 100/2000 doktora burs programları, TÜBİTAK 1001 (Proje No: 122S051) ile İstanbul Üniversitesi BAP (Proje No: TOA-2023-39887 ve TDK-2024-40712) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Arora, A.; Scholar, E. M. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2005, 315(3), 971-979.

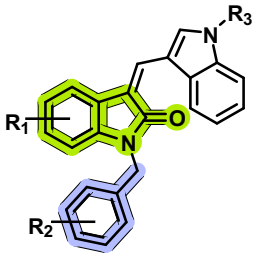
TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ 1-BENZİL-2-İNDOLİNON İNDOL HİBRİTLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ ve BİYOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Tuğçe Cinek[a,b], Nilgün Karalı[c]

[a]*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 34126 İstanbul*
[b]*İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD, 34275 İstanbul*
[c]*İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD, 34116 İstanbul*

tugce.cinek@istun.edu.tr

Hücresel süreçlerde anahtar rol oynayan tirozin kinaz (TK) aktivitesinin tümör hücrelerinde arttığı ve 2-indolinon çekirdeğinin TK inhibitör (TKI) etki için farmakofor grup olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla geliştirilen sunitinib malat, ileri evre renal karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.[1] Bu çalışmada, sunitinib yapısındaki pirol halkası indol halkası ile yer değiştirmiş, 2-indolinon halkasının 1- konumunda benzil artığı taşıyan yeni 2-indolinon indol hibritleri tasarlanmıştır. 1-Benzil-1*H*-indol-2,3-dionların hidrazin hidrat varlığında redüksiyonu ile kazanılan 1-benzil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onların 1*H*-indol-3-karbaldehitler ile etkileştirilmiş ve yeni 1-benzil-3-(1*H*-indol-3-ilmetiliden)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onlar (**25-32**) sentezlenmiştir.[2] Sitotoksik etkileri MTT yöntemi kullanılarak insan meme (MCF-7 ve MDA-MB-231), akciğer (A549), böbrek (CAKI-1 ve A498), kolon (HT-29 ve HCT-116) ve pankreas (MIA PaCa-2) kanser, sağlıklı Beas2b epitel hücrelerine karşı incelenen bileşiklerin çoğu, referans sunitinib malata kıyasla belirgin şekilde daha güçlü sitotoksik aktivite ve daha yüksek seçicilik göstermiştir. MIA PaCa-2 hücrelerine güçlü sitotoksik etkiler (IC_{50} = 0.13–0.97 µM) ve yüksek seçicilik indeksleri (SI = 91.3–>666.7) sergileyen bazı bileşikler apoptozu anlamlı düzeyde indüklemiş, genel TK aktivitesini ve ERK sinyalini güçlü şekilde inhibe etmiştir. Bu bileşiklerden **25a, 26a, 26c**, **27g, 28a** ve **29a** PDGFR-β, **26c**, **27g** ve **28a** c-MET, **25a, 26a**, **26c, 28a** ve **29a** ise SRC sinyalizasyonunda önemli derecede azalmaya neden olmuştur. İleri mekanistik çalışmalar, **28a** bileşiğinin Bax/Bcl-2'den bağımsız bir yolak üzerinden kaspaz-3 aracılı apoptozu indüklediğini ve bu etkinin artmış sitokrom c ve p53 düzeyleriyle birlikte gerçekleştiğini göstermiştir. Bu bulgular geliştirilen 1-benzil-2-indolinon indol hibritlerinin pankreas kanserine karşı güçlü, seçici ve çok hedefli TK inhibitör etkili öncü bileşikler olduklarını göstermiştir.



25-32

R_1= H, 5-CH_3, 5-OCH_3, 5-F, 5-Cl, 7-F, 7-Cl, 5,7-diCl
R_2= H, 3-CH_3, 3-F, 3-Cl, 4-CH_3, 4-F, 4-Cl
R_3= H, CH_3

25a	R_1=H	R_2=H	R_3=H
26a	R_1=5-CH_3	R_2= H	R_3=H
26c	R_1=5-CH_3	R_2=3-F	R_3=H
27g	R_1=5-OCH_3	R_2= H	R_3=CH_3
28a	R_1=5-F	R_2=H	R_3= H
29a	R_1=5-Cl	R_2=H	R_3= H

Bu çalışma, TÜBİTAK-BİDEB 2211-A Yurt İçi Doktora Burs Programı, TÜBİTAK 1001-122S051 ve İstanbul Üniversitesi BAP TDP-2020-36598 projeleri ile desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Blumenthal, G. M., Cortazar, P., Zhang, J. J., Tang, S., Sridhara, R., Murgo, A., Justice, R., Pazdur, R. The Oncologist 2012, 17(8), 1108–1113.
[2] Cihan-Üstündağ, G., Cinek, T., Sancar, S., Yildirim, M., Genc-Akar, O., Özen-Eroğlu, G., Erol-Bozkurt, A., Oztay, F., Soylu-Eter, Ö., Bolkent, Ş., Kuruca, S., & Karalı, N. European Journal of Medicinal Chemistry 2026, 304.

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE ETKİLİ OLABİLECEK YENİ HİDROKSİPİRİDİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyza Düzleyen[a], Fadime Aydın Köse[b], Şahika Cıngır Köker[c], Gülşah Karakaya[a], Mutlu Aytemir[d]

[a] *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[b] *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.*
[c] *Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.*
[d] *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.*

beyza.duzleyen@ikc.edu.tr

Nöronal kayıpla karakterize nörodejeneratif süreçlerin temelinde oksidatif hasar, mitokondriyal disfonksiyon, metal iyon homeostazındaki bozulmalar, protein katlanma bozuklukları ve kolinerjik sinyal iletimindeki kayıplar gibi birbiriyle ilişkili mekanizmalar yer almaktadır [1]. Bu nedenle, birden fazla patolojik süreci hedefleyebilen çok işlevli bileşiklerin geliştirilmesi önem taşımaktadır [2]. Hidroksipiridinon yapıları, metal iyonlarıyla koordinasyon oluşturabilmeleri ve yapısal çeşitlendirmeye elverişli olmaları nedeniyle bu amaçla kullanılabilecek önemli çekirdek yapılardır [3]. Bu çalışmada, 3,4-hidroksipiridinon (3,4-HPO) ile ditiyokarbamat farmakoforu aynı moleküler iskelette bir araya getirilerek nörodejeneratif süreçlere yönelik yeni hibrit bileşiklerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Kojik asitten hareketle bir dizi reaksiyon sonucunda hazırlanan 3,4-HPO yapısına sahip ara ürünlerin farklı ditiyokarbamat tuzlarıyla reaksiyonu sonucunda 25 yeni bileşik sentezlenmiş ve yapıları spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır [4]. Bileşiklerin SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerindeki bazal sitotoksisiteleri belirlenmiş; seçili bileşiklerin MPP^+ ile oluşturulan hücresel hasar modelindeki nöroprotektif etkileri hücre canlılığı, LDH salınımı ve hücre içi reaktif oksijen türleri düzeyleri üzerinden değerlendirilmiştir. Ayrıca, kolinesteraz inhibitör etkileri, Fe^{2+} şelasyon kapasiteleri ve *in silico* farmakokinetik özellikleri incelenmiştir. *N*-metil türevlerinin hücre hattında genel olarak daha elverişli bir hücresel profil sergilediği gözlenmiştir. Seride, referans inhibitörle karşılaştırılabilir ve konsantrasyona bağlı tutarlı bir kolinesteraz inhibisyonu saptanmamıştır. Fe^{2+} şelasyon çalışmalarında seçili türevlerin farklı düzeylerde şelasyon kapasitesi gösterdiği ve nöroprotektif profiliyle öne çıkan 3-klorofenilpiperazin sübstitüentli türev için bu değerin 172,67 ± 0,86 mg/L EDTA eşdeğeri olduğu saptanmıştır. *In silico* değerlendirmelerde seçili bileşiklerin ilaç benzerliği kriterlerini karşıladığı ve bazı türevlerin merkezi sinir sistemine geçiş açısından elverişli profiller gösterebileceği öngörülmüştür. Sonuç olarak, geliştirilen 3,4-HPO-ditiyokarbamat türevleri nöroprotektif ve Fe^{2+} şelatlayıcı özellikleri bakımından nörodejeneratif hastalıklara yönelik çok işlevli adaylar olarak umut verici bulunmuştur.

Bu çalışma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No: 2025-TDR-ECZF-0011) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Wilson, D.M.; Cookson, M.R.; Van Den Bosch, L.; Zetterberg, H.; Holtzman, D.M.; Dewachter, I. Cell 2023, 186(4), 693-714.
[2] Pathak, C.; Kabra, U.D. Bioorganic Chemistry 2024, 144, 107152.
[3] Santos, M.A.; Marques, S.M.; Chaves, S. Coordination Chemistry Reviews 2012, 256(1-2), 240-259.
[4] Erol, D.D.; Caliş, U.; Yuluğ, N. Bollettino Chimico Farmaceutico 1995, 134(11), 620-623.

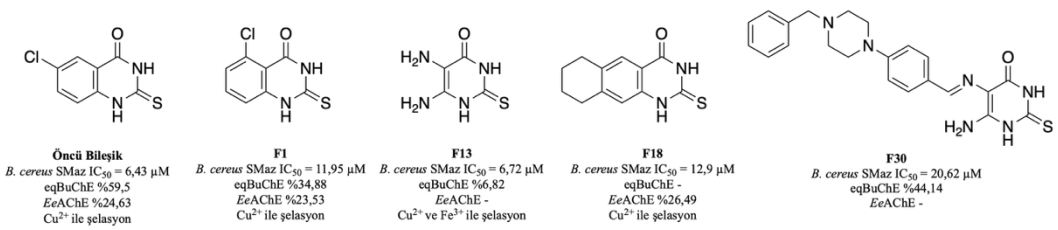
BAZI 2-SÜLFANİLİDEN-2,3-DİHİDROPİRİMİDİN-4(1*H*)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE NÖTRAL SFİNGOMİYELİNAZ İLE KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ferhat Güneş[a,b], Yasemin Dündar[a]

[a]*Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*
[b]*Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye*

ferhatgunes@atauni.edu.tr

Alzheimer hastalığının karmaşık patofizyolojik süreçlerinde yer alan sfingomiyelinaz (SMaz) enzimi, son yıllarda potansiyel bir terapötik hedef haline gelmiştir [1]. Bu tez çalışmasında, yeni sfingomiyelinaz inhibitörü bileşikler geliştirmek amacıyla 6-kloro-2-sülfaniliden-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-on öncü bileşiği temel alınarak kinazolin, piridopirimidin, dihidropteridin, dihidropirimidin, dihidrobenzokinazolin, dihidropirimidokinolin ve hekzahidrobenzopteridin türevi bileşikler sentezlenmiş ve *B. cereus* SMaz üzerine inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda, 5-kloro-2-tiyokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1*H*)-on (F1, IC_{50}= 11,95 µM), 5,6-diamino-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-on (F13, IC_{50}= 6,72 µM) ve 2-tiyokso-2,3,6,7,8,9-hekzahidrobenzo [*g*]pteridin-4(1*H*)-on (F18, IC_{50}= 12,9 µM) en aktif türevler olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin metal iyonlarıyla şelat oluşturma kapasitesine sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında, sentezlenen bileşiklerin Alzheimer hastalığı tedavisinde geleneksel bir hedef olan kolinesteraz enzimleri [2] üzerindeki inhibitör etkileri de incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, 6-amino-5-((4-(4-benzilpiperazin-1-il)benziliden)amino)-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-on (F30), hem *B. cereus* SMaz (IC_{50}= 20,62 µM) hem de bütirilkolinesteraz (50 µM konsantrasyonda %44,14) üzerine inhibitör aktivite sergilemiştir (Şekil 1). Bu tez çalışması sonucunda, yeni sfingomiyelinaz inhibitörleri geliştirilmiş ve kolinesteraz ile dual inhibisyon stratejisine ilişkin literatüre ön veriler sunulmuştur.



Şekil 1. Tez kapsamında en yüksek inhibitör aktivite gösteren bileşikler

Çalışmamı destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim. Çalışma, TDK-2023-8122 kodlu proje kapsamında desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Tallon, C.; Hollinger, K. R.; Pal, A.; Bell, B. J.; Rais, R.; Tsukamoto, T.; ... & Slusher, B. S. Drug Discovery Today 2021, 26(7), 1656-1668.
[2] Srivastava, S.; Ahmad, R.; & Khare, S. K. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 216, 113320.

TÜMÖR İLİŞKİLİ İNSAN KARBONİK ANHİDRAZ IX VE XII İZOENZİMLERİNİN GÜÇLÜ VE SEÇİCİ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK BENZENSÜLFONAMİD İÇEREN YENİ TRİAZOL-TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİ

Lala Ahmadova[a,b], Özlen Güzel Akdemir[a]

[a]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*
[b]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, 34126, İstanbul, Türkiye*

laleahmedova28@gmail.com

Karbonik anhidraz (CA) enzimleri, CO_2'nin bikarbonat ve protona geri dönüşümlü hidrasyonunu katalizlemektedir. İnsanlarda CA izoenzimlerinden CA IX ve CA XII, özellikle hipoksi koşullarında tümör progresyonunda önemli rol oynamakta ve hipoksi bu izoenzimlerin aşırı ekspresyonunu indüklemektedir [1]. Sülfonamid türevlerinin karbonik anhidraz enzimlerine karşı gösterdiği güçlü inhibitör aktiviteden yararlanılarak, tümör hücrelerine seçici, yan etkileri azaltılmış ve direnç gelişimini önleme potansiyeline sahip yeni antikanser ilaç adayları geliştirilmiştir [2]. Bu doğrultuda, 1,2,3-triazol ve benzensülfonamid yapılarını birlikte taşıyan yeni tiyosemikarbazon türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir [3]. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik ve analitik yöntemlerle doğrulanmış; tümörle ilişkili CA izoenzimleri hCA IX ve hCA XII ile hedef dışı izoenzimler olan ve vücutta yaygın olarak bulunan hCA I ve hCA II üzerindeki inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca bileşiklerin farmakokinetik özellikleri *in silico* ADME analizleri ile incelenmiştir. Bulgular, sentezlenen türevlerin hCA IX ve hCA XII üzerinde belirgin inhibitör aktivite gösterdiğini ve bazı bileşiklerin hedef dışı izoenzimlere göre daha seçici olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle belirli türevler, tümörle ilişkili karbonik anhidraz izoenzimlerine karşı güçlü inhibisyon sergileyerek öne çıkmıştır. ADME değerlendirmeleri de bileşiklerin genel olarak uygun farmakokinetik özellikler taşıyabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, benzensülfonamid artığı taşıyan yeni 1,2,3-triazol-tiyosemikarbazon türevleri, tümörle ilişkili karbonik anhidrazları hedefleyen yeni antikanser ajanların geliştirilmesi açısından umut verici adaylar olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TDK-2023-39916). Karbonik anhidraz inhibisyon çalışmalarına değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Claudiu T. Supuran'a teşekkür ederim.

Kaynakça

[1] Nocentini, A.; Supuran, C. T. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2021, 36(1), 1988-1995.
[2] El-Damasy, A.K.; Kim, H.J. Journal of Medicinal Chemistry 2025, 68(3), 3764–3781.
[3] Othman E.M.; Fayed, E.A. Bioorganic Chemistry 2022, 127 105968.

THIOSEMICARBAZONES AS MULTI-TARGET ENZYME INHIBITORS: SYNTHESIS, BIOLOGICAL EVALUATION, MOLECULAR DOCKING STUDY

Zafer Bulut[a,b], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b], Gizem Tatar-Yılmaz[c,d,e], Yusuf Sıcak[f], Emine Elçin Oruç-Emre[b]

[a]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[b]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[c]*Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon 61080, Türkiye*
[d]*Department of Bioinformatics, Institute of Health Sciences, Karadeniz Technical University, Trabzon 61080, Türkiye*
[e]*Yılmaz Bilişim R&D Consulting Software Engineering and Services Trade Limited Company, Trabzon 61081, Türkiye*
[f]*Department of Medicinal and Aromatic Plants, Köyceğiz Vocational School, Mugla Sitki Kocman University, Köyceğiz, Muğla 48000, Türkiye*

zbulut@gantep.edu.tr

Thiosemicarbazones are versatile Schiff base derivatives that have attracted considerable attention due to their diverse biological properties, including antimicrobial, anticancer, antioxidant, and enzyme inhibitory activities. In this study, we designed, synthesized, and evaluated novel hydroxylated-thiosemicarbazone derivatives for their potential as multi-target enzyme inhibitors. Thiosemicarbazide intermediates were first prepared by reacting substituted isothiocyanates with hydrazine monohydrate, followed by condensation with 4-hydroxybenzaldehyde to obtain the target compounds [1]. FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and MS analyses confirmed their chemical structures. We evaluated the synthesized compounds *in vitro* against acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BChE), α-amylase, and α-glucosidase. Compounds **16** and **17** showed notable AChE inhibitory activity, with IC_{50} values of 73.68 and 77.14 µM, respectively. Compound **13** exhibited the strongest BChE inhibition, with an IC_{50} value of 15.05 µM. Compounds **16** and **17** also demonstrated the best inhibitory activities against α-amylase (40.76 and 43.58 µM) and α-glucosidase (66.52 and 70.14 µM), respectively. Molecular docking studies supported the experimental findings, revealing hydrogen bonds, π–π interactions, and hydrophobic contacts with key residues in the target enzyme [2].

We acknowledge the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (Project number: 125Z232) and the Scientific Research Project Governing Unit of Gaziantep University (BAPYB) (Project no. FEF.DT.25.29 and FEF.HZP.26.22) for providing financial support to complete this study. This research was also supported by the TUBITAK 2211-A scholarship program.

Kaynakça

[1] Karaküçük-İyidoğan, A., B. Aydınöz, T. Taşkın-Tok, E.E. Oruç-Emre, and J. Balzarini. Pharmaceutical Chemistry Journal 2019. 53(2): 139–149.
[2] Roig-Zamboni, V., B. Cobucci-Ponzano, R. Iacono, M.C. Ferrara, S. Germany, Y. Bourne, G. Parenti, M. Moracci, and G. Sulzenbacher. Nature Communications, 2017, 8(1): 1111.

SÖZLÜ SUNUMLAR

ORAL PRESENTATIONS

DESIGN, SYNTHESIS AND BIOPHYSICAL EVALUATION OF NOVEL SARTAN DERIVATIVES AND HYBRID MOLECULES AGAINST HYPERTENSION

Thomas Mavromoustakos[a], Errikos Petsas[a], Christos T. Chasapis[a]

[a]*Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece*

tmavrom@chem.uoa.gr

Hypertension remains one of the most critical global risk factors leading to detrimental cardiovascular health effects and premature mortality. In recent years, extensive scientific efforts have focused on discovering beneficial antihypertensive agents, with sartans representing the leading class of peptide-mimetic drugs designed to resemble the C-terminal segment of the peptide hormone Angiotensin II [1].

The primary objective of our laboratory is to develop innovative, highly efficacious antihypertensive molecules and optimize their physicochemical and pharmacodynamic profiles through rational drug design and delivery approaches [2], [3].

Our multidimensional methodology encompasses: (a) the synthetic development of novel analogs that structurally deviate from the classical losartan prototype to improve synthetic feasibility; (b) database screening and computational mining to identify candidate molecules with high antihypertensive potential; (c) the design of antioxidant-antihypertensive hybrid chemical scaffolds; (d) molecular encapsulation of sartans inside cyclodextrin carriers to enhance their aqueous solubility and bioavailability; and (e) biophysical investigations into their interactions within lipid bilayers, with emphasis on the modulatory role of membrane cholesterol and the utilization of liposomes as effective drug vehicles.

In this oral presentation, the comprehensive results from these integrated synthetic, computational and biophysical strategies will be described in detail. Furthermore, the molecular rationale governing their design and membrane-mediated mechanism of action will be systematically explained.

References

[1] T. Mavromoustakos, A. Kolocouris, M. Zervou, P. Roumelioti, J. Matsoukas, and R. Weisemann, 'An Effort To Understand the Molecular Basis of Hypertension through the Study of Conformational Analysis of Losartan and Sarmesin Using a Combination of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Theoretical Calculations', *J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 10, pp. 1714–1722, May 1999, doi: 10.1021/jm980499w.

[2] N. Georgiou *et al.*, 'Exploring Hypertension: The Role of AT1 Receptors, Sartans, and Lipid Bilayers', *ACS Omega*, vol. 9, no. 45, pp. 44876–44890, Nov. 2024, doi: 10.1021/acsomega.4c06351.

[3] F. P. Chatzipieris, E. Petsas, G. Lambrinidis, J. M. Matsoukas, and T. Mavromoustakos, 'Structural and Computational Insights into the Angiotensin II Type 1 Receptor: Advances in Antagonist Design and Implications for Hypertension Therapy (2020–2024)', *Biomolecules*, vol. 16, no. 1, p. 20, Dec. 2025, doi: 10.3390/biom16010020.

İNDOL-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ: TOPOİZOMERAZ ENZİMLERİ İLE MOLEKÜLER KENETLENME VE DİNAMİK ÇALIŞMALARI

Mehmet Murat Kışla[a,b], Fikriye Zengin-Karadayı[a], Sarah Gado[a,b], Aslı Koç[c], Banu Kaşkatepe[d], Zeynep Ateş-Alagöz[a]

[a]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 06110, Ankara, Türkiye*
[b]*Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye*
[c]*Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 06110, Ankara, Türkiye*
[d]*Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 06110, Ankara, Türkiye*

mmkisla@ankara.edu.tr

DNA-giraz İnsan topoizomeraz I (Topo-1), DNA replikasyonu ve transkripsiyonu sırasındaki teşvik edici rolü nedeniyle kanser hücreleri için halen kritik bir hedef teşkil etmektedir. Bu enzimin inhibisyonu, hızlı çoğalan kanser hücrelerinde DNA hasarı ve apoptoza yol açabilmektedir [1]. Öte yandan, bakteriyel Topoisomerase-II (DNA-giraz) ve Topoisomerase-IV enzimleri, katalitik bölgedeki tirozin artığı ile DNA'da kesiler yaparak DNA zincirlerini birbirinden ayırmaktadır. Hücresel replikasyonun kontrol mekanizmaları olan bu süreçler (süper sarmal oluşumu ve ayrışma) kesintiye uğradığında, bakteri hücreleri çoğalamaz ve nihayetinde hücre ölümüne sürüklenmektedir [2].

Bu çalışmada, bir seri indol-benzimidazol hibrit bileşikleri (**9-18**) sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve antimikrobiyal-antikanser çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, moleküler kenetlenme çalışmaları ve moleküler dinamik (MD) çalışmaları insan ve bakteriyel topoizomerazlar ile gerçekleştirilmiştir. DFT, MEP ve ADME-Tox çalışmaları da bileşiklerin kimyasal stabilite-reaktivitelerini ve ilaç olabilme özelliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antitümör etkinlikleri; Caco2 (kolon kanseri), OVCAR3 (yumurtalık kanseri), HL60 (akut miyeloid lösemi) ve L929 (normal fare fibroblast) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Çalışılan seri içerisinde **10, 11, 14, 17** ve **18** numaralı bileşikler, HL60 hücrelerine karşı en düşük IC_{50} değerlerini sergilemiştir. Antibakteriyel etki tarafında, **11**'in *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 üzerinde MİK değeri olarak 0.48 µg/mL gösterdiği bulunmuştur. Siprofiloksazinin bu suş üzerindeki MİK değeri ise 0.25 µg/mL olarak bulunmuştur. **11**'in MİK değeri diğer suşlarda kaydadeğer şekilde yüksek bulunmuş olup, bileşiğin ATCC 29213 suşuna karşı seçici olduğu sonucuna varılmıştır. MD analizleri, **11**'in Topo-I-DNA kompleksi içerisinde standart Kamptotesin'e benzer şekilde kritik DNA bazlarına ve Arg364 kalıntısına yakınlık sağlayarak Topo-I ile kararlı bir kompleks oluşturduğunu göstermiştir. Ancak aynı bileşik, yüksek RMSD ve RMSF dalgalanmaları ile zayıf stabilizasyon sergilediğinden, bakteriyel DNA-giraz enziminin bağlanma bölgesinde aynı kararlılığı sağlayamamıştır. Bileşik **11**'e ait DFT ve MEP analizleri, geniş HOMO-LUMO enerji aralığı ve belirgin reaktif lokalizasyon ile karakterize edilen kinetik açıdan kararlı bir elektronik yapıya işaret etmektedir. *In silico* ADME hesaplamaları, tüm bileşiklerin Veber kuralına uyduğunu göstermiştir. Genotoksisite ve karsinojenite taramalarında PAINS yalnızca **9**, **13** ve **16** için uyarı verirken, Brenk uyarısı gözlenmemiştir. BOILED-Egg profillerine göre **16, 17** ve **18** dışındaki tüm bileşiklerin gastrointestinal sistemden absorbe olabileceği ve p-glikoprotein substratı olacağı öngörülmüş olup, türevlerin kan-beyin bariyerini geçme ihtimalinin düşük olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca metabolik analizler, serinin temel olarak CYP1A2 ve UDP-glukuronosiltransferaz enzimleri aracılığıyla tutarlı bir biyotransformasyon (metabolik stabilite) davranışı sergilediğini ortaya koymuştur.

İndol-benzimidazollerin antibakteriyel ve antikanser ajanlar olarak incelendiği bu çalışmada öne çıkan **11** numaralı bileşiğin özellikle insan Topoizomeraz-I enziminde uygun kenetlenme ile korele stabil MD sonucuna ek olarak, uygun ilaç olabilme ve kararlı DFT-MEP profilleri sergilediği vurgulanmıştır.

Bu çalışma, 213S037 numaralı proje kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Delgado, J.L.; Hsieh, C.M.; Chan, N.L.; Hiasa, H. Biochemical Journal 2018, 475(2), 373-398.
[2] Hooper, D.C. Drugs 1999, 58(Suppl 2), 6–10.

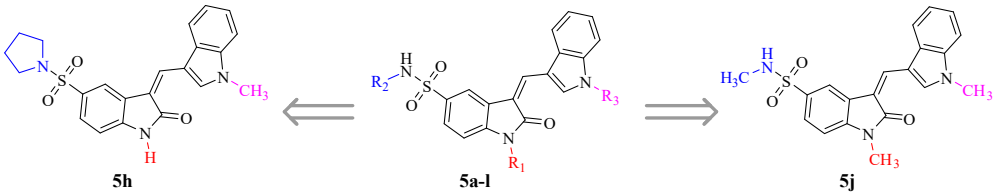
KİNAZ İNHİBİTÖRÜ 5-SÜLFAMOİL-2-İNDOLİNON İNDOL HİBRİTLERİ: TASARIM, SENTEZ, SİTOTOKSİSİTE VE ETKİ MEKANİZMASI TAYİNLERİ

Merve Camcı-Eren[a], Merve Yıldırım[b], Öyküm Genç-Akar[b], Ayşe Erol-Bozkurt[c], Güneş Özen-Eroğlu[d], Serap Sancar[b], Füsun Öztay[b], Şehnaz Bolkent[b], Serap Kuruca[e], Nilgün Karalı[a]

[a]*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34116, İstanbul, Türkiye*
[b]*İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 34134, İstanbul, Türkiye*
[c]*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 34093, İstanbul, Türkiye*
[d]*Aziz Sancar Deneysel Tıp Merkezi, Moleküler Tıp Bölümü, 34093, İstanbul, Türkiye*
[5]*Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 34408, İstanbul, Türkiye*

mervecamci@istanbul.edu.tr

Hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz gibi hücresel süreçlerde kritik roller üstlenen tirozin kinazların (TK) çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edildiği raporlanmıştır. Dolayısıyla TK inhibisyonu, yeni antikanser ajanların geliştirilmesinde güncel ve dikkat çeken hedeflerden biridir [1]. 2-İndolinon halkası, TK inhibisyonunda öncü bir farmakofor gruptur. Çalışma grubumuz tarafından daha önce yapılan araştırmalarda, 2-indolinon-indol hibritlerinin PDGFR-β, c-MET ve SRC kinazlara karşı güçlü TK inhibitör etkileri, ayrıca A498 (böbrek), MIAPaCa-2 (pankreas) ve HCT-116 (kolon) kanser hücre hatlarında seçici sitotoksiteleri ve güçlü antiapoptotik etkileri raporlanmıştır [2, 3]. Bu çalışmada, *in siliko* ADME kriterleri ve hedef kinaz enzim sistemlerine bağlanma enerjileri dikkate alınarak, 5- konumunda *N*-sübstitüe sülfonamid grubu taşıyan yeni 2-indolinon indol hibritleri (**5a-l**) tasarlanmış, yapı ve saflık doğrulamaları analitik ve spektral metotlar ile gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin sitotoksik etkileri HEPG2 (karaciğer), CAKI-1 ve A498 (böbrek), MIA PaCa-2 (pankreas), HT-29 ve HCT-116 (kolon) kanser hücre hatlarının yanı sıra, HEK293 (sağlıklı böbrek) ve HUVEC (sağlıklı endotel) hücrelerinde değerlendirilmiştir. Bileşik **5h** (HCT-116 için IC_{50}= 0.24 µM) ve bileşik **5j** (HT-29 için IC_{50}= 0.53 µM) TK inihibitörü referans sunitinib malata kıyasla (HCT-116 için IC_{50}= 1.78 µM, HT-29 için IC_{50}= 2.94 µM) kolon kanser hücrelerine seçici güçlü sitotoksisite göstermiştir (Şekil 1). Apoptoza, ERK/AKT sinyal yolaklarına, PDGFR-β, c-MET ve SRC kinazlara inhibitör etkileri de incelenen lider bileşik **5j**'nin apoptozu indüklediği, aktif fosforile c-MET seviyesini düşürdüğü saptanmıştır.



Şekil 1. Bileşik **5a-l**'nin genel yapısı, bileşik **5h** ve **5j**'nin yapısal formülleri

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı çerçevesinde 122S051 numaralı proje ile desteklenmiştir. Projeye verdiği destekten ötürü TÜBİTAK'a teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynakça

[1] Yang, Y., Li, S., Wang, Y., Zhao, Y., & Li, Q. Signal Transduction and Targeted Therapy 2022, *7*(1), 329.
[2] Camcı-Eren, M., Cinek, T., Cihan-Üstündağ, G., Özen-Eroğlu, G., Yıldırım, M., Genç-Akar, Ö., Erol-Bozkurt, A., Sancar, S., Öztay, F., Soylu-Eter, Ö., Bolkent, Ş., Kuruca, S., Karalı, N. Bioorganic Chemistry 2025, 156, 108203.
[3] Cihan-Üstündağ, G., Cinek, T., Sancar, S., Yildirim, M., Genc-Akar, O., Özen-Eroğlu, G., Erol-Bozkurt, A., Oztay, F., Soylu-Eter, Ö., Bolkent, Ş., Kuruca, S., Karalı, N. European Journal of Medicinal Chemistry 2026, 304, 118509.

CYTOTOXIC ACTIVITIES OF SULFONYL THIOSEMICARBAZIDE DERIVATIVES

Işık Didem Karagöz[a], Zafer Bulut[b,c], Nedime Yanç[b], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b], Emine Elçin Oruç-Emre[b]

[a]*Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[b]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[c]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*

karagoz@gantep.edu.tr

Sulfonyl thiosemicarbazides represent a structurally versatile class of compounds in which the sulfonyl, thioamide and hydrazine functionalities provide multiple sites for molecular interactions and allow structural diversification through modification of the N-substituent. In this study, 12 novel sulfonyl thiosemicarbazide derivatives (**2A–M**) bearing a 2-naphthalenesulfonyl moiety and structurally diverse substituents were synthesized and evaluated for their cytotoxic effects against human lung cancer cell lines H1299 and A549 and a healthy lung epithelial cell line, BEAS-2B, using the MTT assay [1-3]. In H1299 cells, most compounds reduced cell viability in a dose-dependent manner, with the most pronounced cytotoxic effects observed for **2A** (IC_{50} = 7.15 ± 5.74 µM) and **2D** (IC_{50} = 16.89 ± 9.20 µM). In BEAS-2B cells, a different toxicity profile was observed, with **2F** showing the lowest IC_{50} value (21.05 ± 2.07 µM), whereas **2D** (IC_{50} = 63.76 ± 7.22 µM) and **2H** (IC_{50} = 63.42 ± 13.20 µM) exhibited comparatively lower toxicity. In A549 cells, compounds **2A, 2E**, and **2G** displayed more pronounced cytotoxic effects, with **2A** (IC_{50} = 21.35 ± 3.78 µM) and **2E** (IC_{50} = 35.68 ± 4.98 µM) showing the lowest IC_{50} values. Overall, **2A** exhibited the strongest cytotoxic effect against both cancer cell lines, while **2F** showed comparatively lower toxicity toward healthy lung epithelial cells.

Kaynakça

[1] Jeleń, M., Pluta, K., Szmielew, M., Morak-Młodawska, B., Herman, K., Giercuszkiewicz, K., Kasprzycka, A., & Skonieczna, M. (2023). 14-Substituted Diquinothiazines as a New Group of Anticancer Agents. *Molecules*, *28*(7), 3248.

[2] Skonieczna, M., Kasprzycka, A., Jeleń, M., & Morak-Młodawska, B. (2022). Tri- and Pentacyclic Azapheno-thiazine as Pro-Apoptotic Agents in Lung Carcinoma with a Protective Potential to Healthy Cell Lines. Molecules, 27(16), 5255.

[3] Wang, R., Zhang, Q., & Chen, M. (2023). Artemisinin-isatin hybrids tethered via ethylene linker and their anti-lung cancer activity. *Archiv Der Pharmazie*, *356*(4), e2200563.

DEVELOPMENT OF SMALL MOLECULE INHIBITORS TARGETING PD-1/PD-L1 TO RESTORE T-CELL ACTIVATION AND COMBAT LUNG CANCER

Faika Başoğlu[a,b], Laika Kardana[c], Merve Camcı[d], Efe Doğukan Dincel[d], Ahmet Çağlar Özketen[e], Gülten Tuncel[e], Gökçe Akan[e], Hamdullah Yanık[c], Hasan Hüseyin Kazan[c]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Near East University, North Cyprus, TR-Mersin, Nicosia, Türkiye*
[b]*Cancer and genetic research center, Near East University, Mersin-10, Türkiye*
[c]*Department of Medical Biology, Gülhane Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye*
[d]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Türkiye*
[e]*DESAM Research Institute, Near East University, North Cyprus, TR-Mersin, Nicosia, Türkiye*

faika.basoglu@neu.edu.tr

Targeting immune checkpoint is a relatively novel therapy approach to prevent escaping of cancer cells from systemic immune response. Proposed as a part of combination therapy, particularly small molecules or specific antibodies are utilized to prevent interaction between programmed death-ligand 1 (PD-L1) elevated by cancer cells and programmed cell death protein 1 (PD-1) on the membranes of the T-cells, where PD-1/PD-L1 interaction blocks immune response against tumor cells. One of the cancer types in which this interaction must be targeted is lung cancer. Thus, monoclonal antibodies binding to whether PD-1 or PD-L1 are FDA-approved and routinely used as a co-therapy in medical oncology. However, regarding the disadvantages of antibodies as a drug including induction of immunity and inability to reach the target tissue, novel small molecules for therapy are still required.

To overcome these challenges, we designed a series of novel thiosemicarbazide derivatives using a structure-based drug design approach, synthesized them with a well-established synthesis route and characterized with various spectroscopic methods such as FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and MS. Afterward, their biological activities proteins were evaluated comparing to a commercial small molecule inhibitor, BMS-1166. According to the *in vitro* results, compound so-called **6AT** showed the most consistent activity similar to BMS-1166. In addition, **6AM**, **6AT** and **6AU** reduced the proportion of PD-L1-positive cells, suggesting their potential as small-molecule PD-1/PD-L1 pathway inhibitors.

Acknowledgement: This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (TÜBİTAK) under the 1001 Scientific and Technological Research Projects Funding Program (Project No. 223Z118).

References

[1] Li, Q.; Ding, C.; Cao, M.; Yang, F.; Yan, X.; He, S.; ... & Chen, W. *Chinese medical journal 2024*, *137*(19), 2334-2342.
[2] Singh, V.; Khurana, A.; Allawadhi, P.; Banothu, A. K.; Bharani, K. K.; & Weiskirchen, R. *Frontiers in pharmacology 2021*, *12*, 790963.
[3] Chen, T.; Li, Q.; Liu, Z.; Chen, Y.; Feng, F.; & Sun, H. European Journal of Medicinal Chemistry 2019, *161*, 378-398.
[4] Awadasseid, A.; Wu, Y.; & Zhang, W. Life Sci 2021*, 282*, 119813.
[5] Anderson, A. C. Chemistry & biology *2003*, *10*(9), 787-797.
[6] Başoğlu-Ünal, F.; Becer, E.; Ensarioğlu, H. K.; Güzeldemirci, N. U.; Kuran, E. D.; & Vatansever, H. S. Chemical Biology & Drug Design 2024, *103*(1), e14355.

DESIGN, SYNTHESIS, AND ANALGESIC–ANTI-INFLAMMATORY EVALUATION OF NOVEL THIOETHER AND ETHER DERIVATIVES BEARING AN N-AMINOTRIAZOLE MOIETY

Emine Merve Akkaya[a,b], Asaf Evrim Evren[c], Yusuf Özkay[c]

[a]*Tokat Tokat Gaziosmanpaşa University, Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, 60250 Tokat, Turkey*
[b]*Anadolu University, Graduate School, Pharmaceutical Chemistry, 26470, Tepebaşı, Eskişehir*
[c]*Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Chemistry, 26470, Tepebaşı, Eskişehir*

eminemerve.gungor@gop.edu.tr

Inflammation is a complex biological defense response developed by the organism against pathogens, cellular injury, or irritants. It contributes to limiting tissue damage and supporting repair processes [1]. Although current anti-inflammatory and analgesic drugs are effective, adverse effects associated with their long-term use create a need for new, safer, and more effective treatment options [2]. The anti-inflammatory and analgesic activities of triazole derivatives have been widely studied in the literature. These studies show that the triazole core may be an important pharmacophore for these activities [3,4]. In this study, ten novel triazole derivatives were designed and synthesized based on these properties. The structures of the synthesized compounds were characterized by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, and high-resolution mass spectrometry (HRMS). The compounds were then evaluated for their potential analgesic and anti-inflammatory activities using in vitro assays as applied in previous studies [5,6]. The results showed that the triazole derivatives have potential analgesic and anti-inflammatory activities. **1b, 1c** and **1d (**6-methylbenzothiazole, 6-methoxybenzothiazole, and 6-chlorobenzothiazole derivatives) showed better inhibitor activity profiles then other compounds. In addition, the interactions of the active compounds with COX-1, COX-2, and 5-LOX were evaluated using *in silico* methods to elucidate their binding modes and time-dependent binding behavior. In conclusion, the results obtained in this study showed that the compounds with potential activity may be promising candidates for the development of new therapeutic agents.

References

[1] Shirkat,M.K.; Kadhane, S.D.; Bhosale, V.S.; Patil, S.K. International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology 2024, 4(2), 225-234.
[2] Pereira-Leite, C.; Nunes C.; Jamal, S.K.; Cuccovia, I.M.; Reis, S. Medicinal Research Reviews 2017, 37(4), 802-859.
[3] Sarıgöl, D.; Uzgören-Baran, A.; Tel, B. C.; Somuncuoğlu, E. İ.; Kazkayası, İ.; Özadalı-Sarı, K.; Ünsal-Tan, O.; Okay, G.; Ertan, M.; Tozkoparan, B. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23(10), 2518–2528.
[4] Abo-Elmagd, M. I.; Hassan, R. M.; Aboutabl, M. E.; Amin, K. M.; El-Azzouny, A. A.; Aboul-Enein, M. N. Bioorg. Chem. 2024, 150, 107577.
[5] Naji, S. A.; Sağlik, B. N.; Agamennone, M.; Evren, A. E.; Gundogdu-Karaburun, N.; Karaburun, A. Ç. ACS Omega 2023, 8(51), 48884–48903.
[6] Yücel, N.T.; Asfour, A. A.R.; Evren, A.E.; Yazıcı, C.; Kandemir, Ü.; Demir Özkay, Ü.; Can, Ö. D.; Yurttaş, L. Bioorg. Chem. 2024, 144.

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF AN LC-MS/MS-BASED IN VITRO GLUCURONIDATION ASSAY

Göknil Pelin Coşkun Şahin[a,b], Yanli Yang[a], Aletta E. van der Westhuyzen[a], Paul Arcoria[a], Ken Liu[a], Dennis Liotta[a]

[a]*Department of Chemistry, Emory University, 1515 Dickey Drive, Atlanta, Georgia 30322, United States*
[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, İstanbul, Turkiye*

pelin.coskun@acibadem.edu.tr

Glucuronidation, catalyzed by UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), is the major Phase II biotransformation pathway involved in the elimination of drugs and xenobiotics and is a key determinant of drug clearance. However, no standardized incubation protocol currently exists for in vitro UGT assays, and methodological variability among laboratories (microsomal protein concentration, probe substrate selection, buffer composition, alamethicin permeabilization, UDPGA concentration, etc.) hinders cross-study comparability [1, 2].

This study aimed to develop a reproducible in vitro glucuronidation assay using S9 fraction and human liver microsomes (HLM) coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), and to characterize the metabolic stability of test compounds.

Five assay variations (Var0–Var4), differing in alamethicin permeabilization, NADPH supplementation, and buffer composition (Tris vs. PBS), were evaluated using 1 mg/mL S9 fraction and 5 mM UDPGA as cofactor. Cannabidiol (CBD) and 4-methylumbelliferone (4-MU) served as probe substrates, with d3-CBD as internal standard. The optimized assay was subsequently applied to a series of valproic acid prodrugs to determine glucuronidation half-lives. Analyses were performed on an Agilent 1260 Infinity II HPLC coupled to a 6460C Triple Quadrupole mass spectrometer (MRM mode); glucuronide formation was confirmed by high-resolution Orbitrap MS (characteristic +176 Da mass shift).

CBD half-life varied markedly across the five assay conditions (t½ = 98.3–205.1 min), highlighting the sensitivity of glucuronidation kinetics to assay design. Comparison of enzyme sources showed a shorter CBD half-life with HLM (t½ = 101.1 min) than with S9 fraction (t½ = 130.8 min), indicating a difference in glucuronidation capacity between the two matrices. The developed LC-MS/MS-based assay provides a sensitive and reproducible platform for evaluating Phase II glucuronidation, and the findings underscore the need for standardized incubation conditions when comparing in vitro metabolic stability data across studies.

References

[1] Badée, J., Qiu, N., Parrott, N., Collier, A. C., Schmidt, S., & Fowler, S. Drug Metabolism and Disposition, 2019, 47(2), 124–134.
[2] Yang, G., Ge, S., Singh, R., Basu, S., Shatzer, K., Zen, M., Liu, J., Tu, Y., Zhang, C., Wei, J., Shi, J., Zhu, L., Liu, Z., Wang, Y., Gao, S., & Hu, M. Drug Metabolism Reviews, 2017, 49(2), 105-138.

BAZI TİYAZOLOPİRİMİDİN TÜREVLERİNİN ANTİKANSER AKTİVİTESİ ve FGFR İNHİBİSYON POTANSİYELİ

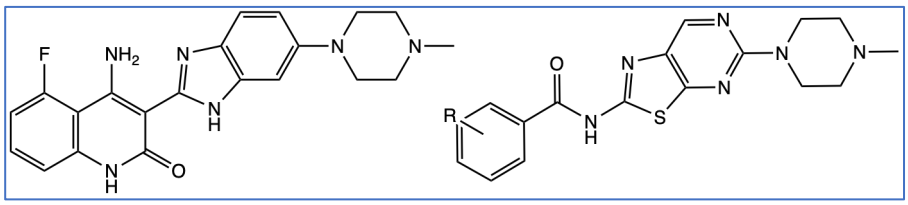
Hüseyin Köşker[a], Elif İşel[b], Bilge Debeleç Bütüner[b], Hüseyin İstanbullu[a]

[a]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, İzmir, Türkiye*
[b]*Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

gshuseyinkosker@gmail.com

Dünya genelinde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan kanser, yüksek ölüm oranları nedeniyle araştırmacıların odak noktası olmaya devam etmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre 2022 yılında, yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası ve 9.7 milyon kansere bağlı ölüm olduğu bildirilmiştir. Karaciğer kanseri, dünya genelinde en yaygın kanser türlerinden biri olup her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. 2022 yılı, küresel karaciğer kanseri istatistiğine göre, yaklaşık 866 bin yeni vaka ve 759 bin ölüm oranı bildirilmiştir [1].

Dovitinib (Şekil), FGFR1–4 (fibroblast büyüme faktörü reseptörü) başta olmak üzere çeşitli reseptör tirozin kinazların ATP-bağlanma bölgelerini hedefleyerek sinyal iletimini nanomolar düzeylerde baskılayan çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür. FGFR sinyal yolunun inhibisyonu, tümör hücrelerinde proliferasyon, sağkalım ve anjiyogenez gibi kanser gelişiminde rol oynayan süreçlerin baskılanmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle Dovitinib, FGFR sinyal yolaklarının aşırı aktive olduğu tümörlerde, anti-kanser potansiyeli olan hedefe özgü bir terapötik ajan olarak değerlendirilmektedir [2].



Şekil. Dovitinib (solda) ve elde edilen bileşiklerin genel yapısı (sağda)

Rapor edilen bileşiğimizin Dovitinib ile olan kimyasal yapı benzerliğinden hareketle tasarlanan, benzerlik oranı arttırılmış orijinal bileşikler sentezlendi [3]. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ve saflıkları, spektroskopik yöntemler ile doğrulandı. Bu bileşiklerin FGFR1-4 inhibitör özellikleri ve fizikokimyasal özellikleri *in silico* çalışmalar ile doğrulandı [4]. Bileşiklerin *in vitro* sitotoksisiteleri, karaciğer kanseri hücre hattı Huh7 ve normal kontrol hücre hattı olan L929 üzerinde yürütülen resazurin analizleri ile değerlendirildi. Huh7 hücrelerinde yapılan ön analizlerde, bileşiklerin hücre canlılığını %70 eşiğinin altına düşürdüğü gözlendi. Bileşiklerin aktif reseptör seviyeleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılan Western blot analizlerinde, fosfo-FGFR protein düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu görüldü.

Elde edilen bu veriler ışığında, tiyazolopirimidin türevlerinin, fosfo-aktif FGFR üzerinden FGFR sinyal yolağını/yolaklarını ve hücre canlılığını baskılayarak, karaciğer kanseri tedavilerinde potansiyel inhibitörler olabileceği ve FGFR-ilişkili kanserlerin tedavisinde yenilikçi bir anti-kanser ilaç sınıfı olabileceği değerlendirilmektedir.

Kaynakça

[1] GLOBOCAN, Global cancer statistics, Cancer J. for clinicians 2022, 74(3),229-263.
[2] Katoh M. Int J Mol Med. 2016 Jul;38(1):3-15.
[3] Istanbullu H, Bayraktar G, Karakaya G, Akbaba H. Eur J Med Chem. 2023 Feb 5;247:115049.
[4] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME. Sci Rep. 2017 Mar 3; 7:42717.

POSTER SUNUMLARI

POSTER PRESENTATIONS

ANTİMİKOBAKTERİYEL AKTİVİTE GÖSTERMESİ BEKLENEN YENİ TİYAZOL-AKRİLONİTRİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Rumeysa Yonar[a,b], Keriman Özadalı Sarı[b], Şeyma Nigiz[c], Ceren Özkul[c], Vagolu Siva Krishna[d], Jan Moncol[e]

[a] *Ankara Medipol University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara*

[b] *Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara*

[c] *Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Ankara*

[d] *Research Institute of Internal Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, NORWAY*

[e] *Slovak University of Technology in Bratislava, Faculty of Chemical and Food Technology, Institute of Inorganic Chemistry, Technology and Materials, Bratislava, SLOVAKIA*

rumeysa.yonar@ankaramedipol.edu.tr

Tüberküloz (TB), dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam eden bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır [1]. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb)'nin mevcut antimikobakteriyel ilaçlara karşı geliştirdiği direnç ve tedavide karşılaşılan güçlükler, yeni ve etkili antimikobakteriyel ajanların geliştirilmesine duyulan gereksinimi artırmaktadır [2]. Bu kapsamda, çeşitli antimikobakteriyel aktiviteleri bildirilen akrilonitril türevleri ile ilaç tasarımında önemli bir yere sahip olan tiyazol halkasının birlikte değerlendirilmesi, yeni antimikobakteriyel bileşiklerin geliştirilmesi açısından dikkat çekici bir yaklaşım sunmaktadır [3,6]. Bu doğrultuda, farklı azol ve heterosiklik gruplar ile aril/heteroaril sübstitüentler taşıyan 18 yeni tiyazol-akrilonitril türevi tasarlanarak sentezleri gerçekleştirilmiş, antimikobakteriyel ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, HRMS ve tek-kristal X-ışını kristalografisi yöntemleri kullanılarak doğrulanmıştır. Bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri *Mtb* H37Rv suşuna karşı Microplate Alamar Blue Assay (MABA) yöntemiyle, izoniazid referans alınarak değerlendirilmiştir. Ayrıca antibakteriyel aktiviteleri Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* ile Gram-negatif *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı siprofloksasin**,** antifungal aktiviteleri ise *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* suşlarına karşı flukonazol referans alınarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında en aktif türevler, *Mtb* H37Rv suşuna karşı 25 µg/mL MİK değeri ile antimikobakteriyel aktivite göstermiştir. Antimikrobiyal değerlendirmelerde ise aktivitenin özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı daha belirgin olduğu ve en düşük MİK değerinin *E. faecalis*'e karşı 4 µg/mL olarak elde edildiği belirlenirken, Gram-negatif bakteriler ve fungal suşlara karşı aktivite daha sınırlı bulunmuştur. Elde edilen bulgular, tiyazol-akrilonitril türevlerinin antimikrobiyal aktivite açısından ileri yapısal optimizasyona açık olduğunu ve yeni türevlerin geliştirilmesine yönelik yapı-etki ilişkisi çalışmaları için bir temel oluşturabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: THD-2025-22415).

Kaynakça

[1] Pezzella, A.T. Thoracic Surgery Clinics 2019, 29(1), 1-17.
[2] Bendre, A.D.; Peters, P.J.; Kumar, J. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery 2021, 2, 100037.
[3] Sirim, M.M.; Krishna, V.S.; Sriram, D.; et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2020, 188, 112010.
[4] Sanna, P.; Carta, A.; Nikookar, M.E.R. European Journal of Medicinal Chemistry 2000, 35(5), 535-543.
[5] Othman, D.I.A.; Hamdi, A.; Abdel-Aziz, M.M.; Elfeky, S.M. Bioorganic Chemistry 2022, 124, 105809.
[6] Shaikh, S.A.; Labhade, S.R.; Kale, R.R.; Pachorkar, P.Y.; Meshram, R.J.; Jain, K.S.; et al. Chemistry & Biodiversity 2024, 21(6), e202400496.

DESIGN, SYNTHESIS AND EVALUATION OF COX INHIBITORY ACTIVITY AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS OF NOVEL IBUPROFEN/1,2,4-TRIAZOLE HYBRIDS

Aylin Balaban Özdoğan[a], Ahmet Avci[a], Begüm Nurpelin Sağlık Özkan[b], Abdullah Burak Karaduman[c], Nesrin Gökhan Kelekçi[a], Birsen Tozkoparan[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100, Türkiye.*

[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, 26470, Türkiye.*

[c]*Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir 26470, Türkiye*

aylinbalaban@hacettepe.edu.tr

Growing evidence highlights the close relationship between chronic inflammation and cancer, with COX-2 playing an important role in tumor proliferation, angiogenesis, resistance to apoptosis, and inflammatory responses. Given the well-established antiinflammatory and anticancer activities of 1,2,4-triazole and acetamide pharmacophores, multifunctional molecules targeting both inflammatory and oncogenic pathways represent a promising drug discovery strategy [1-5]. Based on this rationale, novel ibuprofen-1,2,4-triazole-acetamide hybrids were designed through molecular hybridization to combine these pharmacologically relevant structural features within a single molecular framework and were evaluated for their COX inhibitory and antiproliferative activities. Accordingly, 26 novel 2-[(3-(1-(4-isobutylphenyl)ethyl)-1,2,4-triazol-5-yl)thio]-*N*-(substituted phenyl)acetamide derivatives were synthesized and characterized using IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, HSQC, and HRMS. Their cyclooxygenase inhibitory activities were evaluated *in vitro* and compared with ibuprofen (COX-2/IC_{50} = 5,326 ± 0,218 µM), celecoxib (COX-2/IC_{50} = 0,132 ± 0,005 µM), and nimesulide (COX-2/IC_{50} = 1,684 ± 0,079 µM). Compounds 5a[5] (2-NO_2, IC50 = 1,921 ± 0,086 µM), 5a[14] (4-OCH_3, IC_{50} = 0,240 ± 0,010 µM), 5a[15] (4-Cl, IC_{50} = 2,881 ± 0,136 µM), 5a[16] (4-NO_2, IC_{50} = 0,169 ± 0,007 µM), and 5a[26] (2,5-OCH_3-4-NO_2, IC_{50} = 0,326 ± 0,014 µM) exhibited remarkable COX-2 inhibitory activity [6]. Compounds 5a[5] and 5a[15] also showed strong COX-2 selectivity (selectivity index >100). Antiproliferative activities were evaluated by MTT assay using MCF-7, HT29, HepG2, C6, and NIH3T3 cell lines. Compounds 5a[5], 5a[15], and 5a[26] exhibited cytotoxic activities comparable to doxorubicin in cancer cell lines while showing lower cytotoxicity against healthy NIH3T3 cells [7]. These findings suggest that selective COX-2 inhibitory compounds with significant antiproliferative activity may represent promising dual-acting candidates with both antiinflammatory and anticancer properties.

References

[1] Gupta, S.; Joshi, G.; Wahajuddin, M.; Kumar, B. European Journal of Medicinal Chemistry 2026, 118781.
[2] Kassab, A.E. RSC Medicinal Chemistry 2025, 16(7), 2974-3002.
[3] Aggarwal, R.; Sumran, G. European Journal of Medicinal Chemistry 2020, 205, 112652.
[4] Catarro, M.; Serrano, J.; Cavalheiro, E.; Ramos, S.; Santos, A.O.; Silvestre, S.; Almeida, P. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2017, 25(16), 4304-4313.
[5] Avci, A.; Taşci, H.; Özkan, B.N.S.; Telli, G.; Gökhan-Kelekçi, N.; Özkay, Y.; Tozkoparan, B. Bioorganic Chemistry 2025, 109000.
[6] Sağlık, B.N.; Osmaniye, D.; Levent, S.; Cevik, U.A.; Çavuşoğlu, B.K.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 209, 112918.
[7] Osmaniye, D.; Çelikateş, B.K.; Sağlık, B.N.; Levent, S.; Çevik, U.A.; Çavuşoğlu, B.K.; et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 210, 112979.

SYNTHESIS AND TYROSINASE INHIBITORY ACTIVITIES OF NOVEL COMPOUNDS CARRYING 4-(4-FLUOROBENZYL)PIPERAZINE FRAGMENT

Esin Akdemir Yılmaz[a], Suna Sabuncuoglu[b], Gözde Girgin[b], Oya Unsal Tan[a]

[a] Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

[b] Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

esinakdemir@hacettepe.edu.tr

Tyrosinase is a key enzyme in melanogenesis and a major target in medicinal chemistry and dermocosmetic research due to its role in melanin biosynthesis. [1]. Tyrosinase inhibition is widely investigated to manage excessive melanin production. Although various inhibitors (hydroquinone, arbutin, tretinoin, kojic acid, azelaic acid, and ascorbic acid) have been identified, their application is frequently limited by adverse effects such as skin irritation, dermatitis, and leukoderma. Therefore, developing safer and more effective tyrosinase inhibitors remains a critical research objective [2]. The 4-(4-fluorobenzyl)piperazine moiety has emerged as a promising structural motif in the design of synthetic tyrosinase inhibitors, with several derivatives exhibiting notable inhibitory activity [3-6].

In this study, twenty novel 4-(4-fluorobenzyl)piperazinyl-*N*-arylalkanamide derivatives were synthesized, characterized using ^{1}H-/^{13}C-NMR, FT-IR, and HRMS, and evaluated for tyrosinase inhibitory activity relative to kojic acid. When the non-substituted phenyl derivatives (**2a–c**) were examined, the acetamide derivative (**2a**) exhibited higher antityrosinase activity compared to the propanamide derivatives (**2b** and **2c**). Among the compounds (**2d–u**) designed based on the **2a** scaffold, compounds **2h** (4-NO_2), **2n** (2-NO_2), and **2g** (4-CH_3) were identified as the most active derivatives, displaying approximately two-fold stronger antityrosinase activity than kojic acid. Cytotoxicity of the compounds was evaluated using the MTT assay, and compound **2h** did not show significant cytotoxicity up to 100 µM. Compound **2h** is a promising candidate for developing novel tyrosinase inhibitors, considering its activity and cytotoxicity profile.

Kaynakça

[1] Snyman, M.; Walsdorf, R.E.; Wix, S.N.; Gill, J.G. Pigment Cell & Melanoma Research 2024, 37(4), 438–452.
[2] Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Namasivayam, V. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2017, 32(1), 403–425.
[3] Ferro, S.; Deri, B.; Germanò, M.P.; Gitto, R.; Ielo, L.; Buemi, M.R., et al. Journal of Medicinal Chemistry 61(9), 2018, 3908–3917.
[4] Ielo, L.; Deri, B.; Germanò, M.P.; Vittorio, S.; Mirabile, S.; Gitto, R.; et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2019, 178, 380–389.
[5] Vittorio, S.; Ielo, L.; Mirabile, S.; Gitto, R.; Fais, A.; Floris, S.; et al. ChemMedChem 2020, 15(18), 1757–1764.
[6] Mirabile, S.; Vittorio, S.; Germanò, M.P.; Adornato, I.; Ielo, L.; Rapisarda, A.; et al. ChemMedChem 2021, 16(19), 3083–3093.

YENİ BAZI PİRİMİDİN NÜKLEOBAZ VE NÜKLEOZİT ANALOĞU BİLEŞİKLERİN SENTEZ, YAPI AYDINLATMASI VE OVER KANSER HÜCRELERİNDE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Hilal Zıvalı[a,b], Arya Akdağ[c], Büşra Demirkan[c], İrem Durmaz Şahin[c,d], Meral Tunçbilek[a]

[a]*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye*

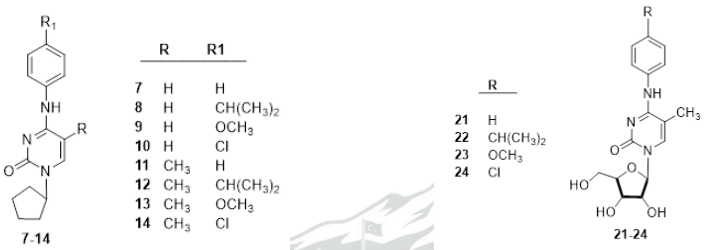
[b]*Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye*

[c]*Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), Sarıyer, 34450, İstanbul, Türkiye*

[d]*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sarıyer, 34450, İstanbul, Türkiye*

hzivali@ankara.edu.tr

Over kanseri, menopoz sonrası yaşlarda ortaya çıkan ve genellikle ileri evrede teşhis edilen Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da yüksek insidansa sahip yaygın bir jinekolojik malignite olarak karşımıza çıkan çoğunlukla küratif tedavinin mümkün olmadığı ileri evrelerde tanı almaktadır. Bu çalışma kapsamında yeni bazı pirimidin nükleobaz **(7-14)** ve nükleozit **(21-24)** analoğu bileşiklere ulaşmak üzere 7'si orijinal toplam 16 ara basamak bileşikten hareket ile 12 adet orijinal sonuç bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Nükleobaz türevlerinin sentezinde timin ve urasil olmak üzere iki farklı başlangıç maddesinden hareket edilmiştir. İlk olarak serbest NH grupları benzoil grubu ile korunmuş (**2a/2b**) ve daha sonra selektif hidroliz ile elde edilen türevin bazik ortamda siklopentil bromür ile alkilasyonu sonucunda **4a/4b** bileşikleri elde edilmiştir. Pirimidin halkasında 4 numaralı konumun 1,2,4-triazol ile sübstitüsyonunu takiben elde edilen ara ürünün sübstitüe anilin türevleri ile reaksiyona sonucunda nükleobaz **(7-14)** analogları sentezlenmiştir. Nükleozit analoğu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olan timin yapısının 1,2,3,5-tetra-O-asetil-*β*-D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu β-glikozidik bağ oluşturularak bileşik **15** elde edilmiştir. Bileşik **15**, 1,2,4-triazol ile sübstite edilip arkasından sübstitüe anilin türevleri ile reaksiyona tabi tutularak bileşik **17-20** sentezlenmiştir. Son olarak bazik ortamda O-asetil grubunun hidrolizi ile sonuç pirimidin nükleozit **(21-24)** analoglarına ulaşılmıştır. Tasarlanan bileşiklerin moleküler modelleme çalışmasında PARP1 (PDB:7KK3) kristali kullanılmıştır. Nükleozit analoglarının (**21**-**24**) ribofuranoz halkası üzerindeki serbest hidroksil gruplarının varlığı nedeniyle aktif bölge amino asitleriyle hidrojen bağları yapılmasına olanak sağladığı ve bu sebeple serbest bağlanma enerjilerinin -8.495 ile-7.940 kkal/mol arasında olduğu iyi bir bağlanma profili sergilediği görülmüştür. Timin çekirdeğine sahip siklopentan halkası taşıyan nükleobaz analoglarının (**11-14)** serbest bağlanma enerjilerinin -7.515 ile -6.041 kkal/mol arasında olduğu; urasil yapısı içeren nükleobaz bileşiklerinde (**7**-**10)** ise serbest bağlanma enerjilerinin -7.039 ile-5.838 kkal/mol olduğu görülmüştür. Sentezlenen pirimidin nükleobaz **(7-14)** ve nükleozit **(21-24)** analoğu türevlerin sitotoksik aktiviteleri OVARC-3 ve KURAMOCHI over kanser hücre hatlarında SRB testi ile over kanseri tedavisinde kullanılan olaparib ve karboplatin'e karşı incelenmiştir. Primidin nükleobaz analoglarından bileşik **8** IC_{50} = 27,1 ± 4,56 değeri ile OVARC-3, IC_{50} = 46,2 ± 4,87 ile KURAMOCHI hücre hattında en aktif molekül olarak belirlenmiştir. Bileşik **8**'in olaparib'den bu hücre hatlarında (OVARC-3 için IC_{50} = 75,8 ± 6,1, IC_{50} = 84,5 ± 11,4) daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



YENİ KİNAZOLİNON TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE EGFR KİNAZ İNHİBİSYON AKTİVİTELERİNİN *IN VITRO* VE *IN SILICO* ÇALIŞMALARLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Aybüke Züleyha KAYA[a,b], Asaf Evrim EVREN[a], Gülşen Akalın-Çiftçi[c], Leyla YURTTAŞ[a]

[a] *Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.*

[b] *Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye.*

[c] *Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.*

aybukezuleyhakaya@anadolu.edu.tr

Kanser, dünya genelinde en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Antikanser ilaçların ciddi yan etkileri ve sağlıklı hücreler üzerindeki potansiyel toksik etkileri nedeniyle, daha yüksek etkinliğe ve daha düşük toksisiteye sahip yeni antikanser ajanların geliştirilmesi günümüzde önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir [1]. Bu çalışmada, FDA onaylı EGFR inhibitörlerinin yapısında yaygın olarak bulunan kinazolinon iskeleti temel alınarak on yedi yeni bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir [2]. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, HRMS, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektroskopik analizleri ile aydınlatılmıştır. Sitotoksisite testi sonuçlarına göre, **4j** bileşiği A549 hücre hattına karşı sisplatin ve gefitinib ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. Aktif bileşiklerin normal hücrelere karşı düşük toksisite göstermesi ve kanser hücrelerine yönelik seçici sitotoksik profilleri, bu bileşiklerin terapötik açıdan umut vadeden adaylar olduğunu ortaya koymuştur. Apoptoz indüksiyonu çalışmalarında, **4a**, **4b**, **4d** ve **4f** bileşiklerinin A549 hücrelerinde, **4j** bileşiğinin ise MCF-7 hücrelerinde aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Kaspaz-3 aktivasyon testinde, **4a**, **4m** ve **4o** bileşikleri A549 hücrelerine karşı aktivite gösterirken, **4a** ve **4o** bileşiklerinin MCF-7 hücrelerinde de aktivite gösterdiği belirlenmiştir. EGFR inhibisyon testinde ise **4b**, **4f** ve **4j** bileşiklerinin gefitinibe kıyasla daha yüksek inhibitör aktivite sergilediği gözlenmiştir. *In silico* analizler, **4j** bileşiğinin hem kaspaz-3 hem de EGFR ile elverişli etkileşimler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. Genel olarak, elde edilen bulgular sentezlenen kinazolinon türevlerinin umut vadeden antikanser potansiyeline sahip olduğunu ve ileri araştırmalar için uygun adaylar olabileceğini göstermektedir [3].

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden kıymetli danışmanım Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a ve sentez çalışmalarım süresince sabrı, içtenliği ve desteğiyle daima yanımda olan ikinci danışmanım Doç. Dr. Asaf Evrim EVREN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Not: Bu çalışma kapsamında elde edilen bulgular, *Chemistry & Biology & Drug Design* dergisinde yayımlanmıştır: A. Z. Kaya, A. E. Evren, G. Akalin-Ciftci, L. Yurttas, *Chem. Biol. Drug Des.* **2026**, *107*, e70338.

Kaynakça

[1] Brown, J.S.; Amend, S.R.R.; Austin, H.; Gatenby, R.; Hammarlund, E.U.; Pienta, K.J. Molecular Cancer Research 2023, 21, 1142.
[2] Bala, I.A.; Asiri, A.M.; El-Shishtawy, R.M. Medicinal Chemistry Research 2024, 33, 2372.
[3] Kaya, A.Z.; Evren, A.E.; Akalin-Ciftci, G.; Yurttas, L. Chemical Biology Drug Design 2026, 107, e70338.

DISCOVERY AND IN SILICO EVALUATION OF D4Z: A NOVEL MULTITARGET SMALL-MOLECULE LEAD MODULATING CARDIOMETABOLIC AND INFLAMMATORY PATHWAYS

Errikos Petsas [a], Thomas Mavromoustakos [a], Christos T. Chasapis [a]

[a]*Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece*

cchasapis@chem.uoa.gr

Cardiometabolic syndrome represents a complex multifactorial disorder characterized by tight crosstalk between dyslipidemia, insulin resistance and chronic low-grade inflammation. Traditional single-target therapies often fail to manage the interconnected pathological pathways, necessitating combination regimens with high pill burdens. To address this challenge, we implemented a rational multitarget drug design strategy aimed at simultaneously modulating six functionally critical therapeutic hubs: PCSK9, GLP1R, FGFR1, GIPR, NF-κB and the NLRP3 inflammasome.

Starting from a previously reported scaffold (compound 1a), a ligand-based virtual screening via SwissSimilarity yielded novel analogs, among which compound D4Z emerged as the primary candidate. An integrated computational protocol was deployed, combining induced-fit molecular docking (Schrödinger Maestro XP), 200 ns molecular dynamics (MD) simulations in explicit solvent/POPC bilayer environments (Desmond), binding pocket topology overlap analysis (UCSF Chimera), and predictive ADMET/toxicity profiling (SwissADME, pkCSM) [1].

Molecular docking demonstrated consistent, high-affinity binding of D4Z across all six targets, with docking scores ranging from –8.115 to –10.620 kcal/mol, outperforming reference inhibitors such as SBC-115076, MK-0893, and MCC-950. Key interactions included hydrogen-bonding networks and hydrophobic contacts within catalytic and orthosteric pockets, overlapping critically with key functional residues. Throughout 200 ns MD trajectories, holo complexes exhibited conformational convergence and marked suppression of root-mean-square fluctuations (RMSF) within functional binding clefts compared to unliganded apo states. Furthermore, in silico ADMET profiling confirmed full compliance with Lipinski's and Veber's rules, high predicted oral gastrointestinal absorption (90.8%), low blood-brain barrier permeability and favorable synthetic feasibility (SA score: 3.11). In conclusion, D4Z represents a prioritized, computationally validated multitarget lead for subsequent chemical synthesis and in vitro biological evaluation [2].

References

[1] Petsas, E.; Kiouri, D.P.; Georgiou, N.; Siasos, G.; Mavromoustakos, T.; and Chasapis, C.T. Molecules 2025, 30(21), 4240.
[2] Petsas, E.; Siasos, G.; Mavromoustakos, T.; and Chasapis, C.T. Biomedicines 2026, 14(6), 1213.

YENİ 1,3-TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE MULTİPL MİYELOM HÜCRE HATLARINA KARŞI ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ece Gelim[a,b], Cemil Caner Arıkan[b], Necla Kulabaş[c], Asuman Sunguroğlu[d], Tülin Özkan[d], Kübra Gayret Aslan[d,e], Cihangir Görgün[f], İlkay Küçükgüzel[a]

[a] Fenerbahçe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34758 Ataşehir, İstanbul, Türkiye

[b] Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34865 Kartal, İstanbul, Türkiye

[c] Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34854 Maltepe, İstanbul, Türkiye

[d] Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 06230 Ankara, Türkiye

[e] Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 06230 Ankara, Türkiye

[f] Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 34854 Maltepe, İstanbul, Türkiye

ece.gelim@fbu.edu.tr

Tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan multipl miyelom, kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin birikimi ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Güncel tedavi yaklaşımlarındaki önemli gelişmelere rağmen, hastalığın tekrarlaması ve özellikle kemik iliği mikro çevresinin katkıda bulunduğu ilaç direnci, uzun süreli tedavi başarısını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, ilaç direncinin üstesinden gelmek ve terapötik etkinliği artırmak amacıyla yeni kemoterapötik ajanların geliştirilmesi önem taşımaktadır [1-2]. Bu kapsamda, arilpropiyonik/arilasetik asit türevi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan hareketle 15 yeni 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlenerek, spektral ve kromatografik yöntemlerle yapıları karakterize edilmiş ve multipl miyeloma karşı antiproliferatif etkileri araştırılmıştır.

Sentez çalışmalarının ilk aşamasında naproksen, ibuprofen ve diklofenaktan hareketle ester türevleri hazırlanmış; ardından bu bileşiklerin hidrazin hidrat ile muamelesinden elde edilen hidrazit türevlerinin izotiyosiyanat türevleriyle reaksiyonu sonucunda tiyosemikarbazit türevleri sentezlenmiş; bu ara ürünlerin sodyum asetat ve etil bromoasetat varlığında ısıtılmasıyla 1,3-tiyazolidin-4-on iskeletine sahip hedef bileşiklere ulaşılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antiproliferatif etkileri, multipl miyelom hücre hatları RPMI 8226 ve bortezomib (BTZ) dirençli RPMI 8226 7B üzerinde MTT analizi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular; bileşik **4f**, **4g** ve **4i**'nin 48 saat sonunda RPMI 8226 hücre hattında sırasıyla 13,49 µM, 12,27 µM ve 15,96 µM; BTZ dirençli RPMI 8226 7B hücre hattında ise sırasıyla 9,452 µM, 4,242 µM ve 5,136 µM IC_{50} değerleri ile en yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Sonuç olarak, sentezlenen 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin özellikle bortezomib dirençli RPMI 8226 7B hücrelerine karşı gösterdiği belirgin antiproliferatif aktivite, bu bileşiklerin bortezomib direncinin aşılmasına yönelik yeni adayların geliştirilmesi açısından umut verici bir başlangıç noktası oluşturduğunu ortaya koymuştur.

Kaynakça

[1] Noll, J.E.; Williams, S.A.; Tong, C.M.; Wang, H.; Quach, J.M.; Purton, L.E.; Pilkington, K.; To, L.B.; Evdokiou, A.; Gronthos, S.; Zannettino, A.C. Haematologica 2014, 99(1), 163-71.

[2] Deleu, S.; Lemaire, M.; Arts, J.; Menu, E.; Van Valckenborgh, E.; King, P.; Vande Broek, I.; De Raeve, H.; Van Camp, B.; Croucher, P.; Vanderkerken, K. Leukemia 2009, 23(10), 1894-1903.

SYNTHESIS, STRUCTURAL ELUCIDATION, AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME NOVEL INDOLE-DERIVATIVE COMPOUNDS

Ramazan TUNÇ[a], Elif İNCE ERGÜÇ[b], Beyza YILMAZ[c], Betül TEKİNER GÜLBAŞ[c], Hande GÜRER ORHAN[d], Sibel SÜZEN[c]

[a]*Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Ankara, Turkey*

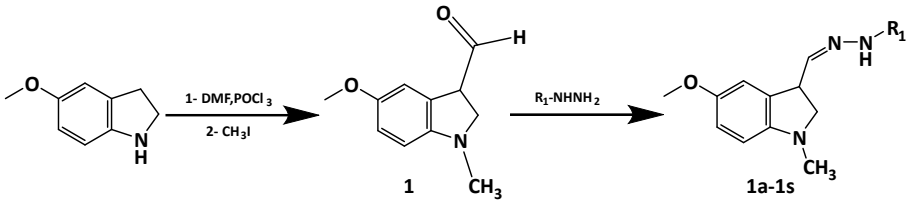
[b]*İzmir Kâtip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, İzmir, Turkey*

[c]*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry,Akara, Turkey*

[d]*Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, İzmir, Turkey*

eczramazantunc@gmail.com

The indole ring system is incorporated into the structure of many endogenous molecules in biological systems, as well as synthetic drug molecules with a wide range of pharmacological profiles and biologically active compounds under ongoing research [1]. In recent years, the antioxidant [2, 3] and anticancer [3, 4] activities of indole derivatives have drawn significant attention. In this study, a novel series of original indole-derived melatonin analogues was designed and synthesized. Starting from 5-methoxy-1H-indole under appropriate conditions, *N*-alkylation followed by electrophilic substitution at the C-3 position yielded the key intermediates, 5-methoxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde **(1)**. Condensation of these intermediates with various substituted phenylhydrazines and 7-chloro-4-hydrazinoquinoline afforded the final indole-hydrazone derivatives (Figure 1.) [5].



R_1: 2-Cl-Ph, 2-F-Ph, 2,4,6-triCl-Ph, 2.4-diF-Ph, 2,4-diNO_2-Ph, 2,5-diCl-Ph, 3-Br-Ph, 3-F-Ph, 3-Cl-Ph, 3.4-diCl-Ph, 3,5-diF-Ph, 3,5-diCl-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-2-F-Ph, 7-Cl-Quin, 3-NO_2-Ph

Figure 1. Synthetic route for the preperation of compounds 1a-1s. Reagents: (a) , I-CH_3I , II-DMF,$POCl_3$; (b) EtOH, R_2NHNH_2/H_2O

In cell-based experimental models, the compounds **1a**-**1s** generally reduced intracellular ROS levels in the cumene hydrogen peroxide (cH_2O_2) -induced model, demonstrating a protective effect against lipid peroxidation. In the hydrogen peroxide (H_2O_2)-induced model, while **1b**, **1d**, and **1e** exhibited strong antioxidant activity. The majority of the synthesized compounds demonstrated radical scavenging activity comparable to the reference compound BHT at a concentration of 100 μM.

This project was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Ankara University under grant number **TDK-2025-4314**.

Kaynakça

[1] Dragoi, C.M.; Nicole, A.C.; and Dumitrescu, İ.B. Targets 2026, 4(1), 4.
[2] Suzen, S.; Das-Evcımen, N.; Varol, P.; and Sarıkaya, M. Medicinal Chemistry Research 2007, 16, 112-118.
[3] Sezer, S.Ö.; Ince, E.; Akdemir, A.; Öztürk Ceylan, Ö.; Suzen, S.; and Gurer-Orhan H. Xenobiotica 2018, 49(5), 549-556.
[4] Ince-Erguc, E.; Fatullayev, H.; Entezari, B.; Tekiner, B.; Süzen, S.; Gurer-Orhan, H. Chem. Biodiversity 2025, 22, 1-12
[5] Shirinzadeh, H.; Eren, B.; Gurer-Orhan, H.; Suzen, S.; and Özden, S. Molecules 2010, 15(4), 2187-2202.

DESIGN, SYNTHESIS, AND ANALGESIC–ANTI-INFLAMMATORY EVALUATION OF NOVEL THIAZOL-4-ONE ACETIC ACID HYBRID ANALOGUES

Şerifali Güngör[1], Asaf Evrim Evren[1], Ahmet Çağrı Karaburun[1], Nalan Gündoğdu-Karaburun[1]

Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Chemistry, 26470, Tepebaşı, Eskişehir

serifaligungor@anadolu.edu.tr

Aryl acetic acid represents an important scaffold found in several clinically used NSAIDs, including diclofenac, indomethacin, and sulindac. These compounds combine an acidic carboxylate group together with a hydrophobic aromatic region to interact with the COX active site and inhibit prostaglandin biosynthesis [1,2]. COX inhibition inhibits prostaglandin production, but inhibition of the COX pathway can alter arachidonic-acid metabolism towards the leukotriene pathway. Therefore, simultaneous inhibition of COX and 5-LOX has emerged as a promising strategy for the development of novel anti-inflammatory agents [3]. Inspired by the aryl acetic acid scaffold present in several clinically used NSAIDs, this structural framework was incorporated into the thiazol-4-one scaffold to develop novel multitarget anti-inflammatory derivatives. Following the synthesis of the appropriate thiosemicarbazone intermediates, cyclization was performed to obtain the final thiazolidin-4-one core bearing a carboxylic acid side chain (similar to aryl acetic acid). In total, fifteen final compounds were synthesized and structurally characterized by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS analyses. The entire compound series was initially evaluated for *in vitro* inhibitory activity against COX-1, COX-2, and 5-LOX [4]. Based on these results, compounds 3h, 3j, and 3i, bearing 4-methoxy, benzyl, and cyclohexyl substituents, respectively, were identified as the most promising derivatives and *in silico* analyses were subsequently performed to investigate their potential binding modes within the active sites of COX and 5-LOX enzymes. Molecular dynamics simulations were further conducted to evaluate the binding modes of these compounds under time-dependent and environmental conditions. In addition, *in vivo* experiments are currently being conducted for the active compounds to further investigate their pharmacological potential [5]. Finally, the structure–activity relationships of the compounds bearing the thiazolidinone–carboxylic acid core were reported.

I'm grateful to Pharm. Aybüke Züleyha Kaya because of her support and help during the study.

References

[1] Carol, A.; Rouzer, L.; Marnett, J. Chemical Reviews 2020, 120(15), 7592–7641.
[2] Evren, A.E.; Kaya, A.Z.; Karakaya, A.; Tutus, B.; Güngör, E.M.; Nuha, D.; Osmaniye, D.; Kaya, B.; Acar, U.; Yurttas, L.; Kaplancıklı, Z.A. Future Medicinal Chemistry 2025, 17 (15), 1899–1918.
[3] Leval, X.d.; Julemont, F.; Delarge, J.; Pirotte, B.; Dogne, J.M. Current Medicinal Chemistry 2002, 9(9), 941–962.
[4] Naji, S.A.; Sağlık, B.N.; Agamennone, M.; Evren, A.E.; Gundogdu-Karaburun, N.; Karaburun, A.Ç. ACS Omega 2023, 8 (51), 48884–48903.
[5] Yücel, N.T.; Asfour, A.A.R.; Evren, A.E.; Yazıcı, C.; Kandemir, Ü.; Demir Özkay, Ü.; Can, Ö.D.; Yurttaş, L. Bioorganic Chemistry 2024, 144, 107120.

YENİ TİYAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

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

[a]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

[b]*Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

[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]*Eczane Hizmetleri Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye*

berkant.kurban@afsu.edu.tr/berkantkurban@anadolu.edu.tr

Kanser, yüksek insidansı ve mortalitesi ile günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biri olup, tedavisinde yeni ve özgün bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır [1]. Kanser progresyonunda kritik rol oynayan ve kontrolden çıkan anjiyogenez süreci, tirozin kinaz reseptörlerinin inhibisyonu ile kontrol altına alınabilmektedir [2]. Bu çalışmada, tirozin kinaz reseptör ailesinden vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) inhibisyonunu hedef alan yeni ve özgün bileşikler tasarlanmıştır. Bileşiklerin yapısal tasarımında, bilinen birçok antikanser ajanın yapısında da yer alan tiyazol halkası farmakofor grup olarak tercih edilmiştir [3]. Bu doğrultuda, ana iskelet olarak 2-((2,4-diflorobenziliden)hidraziniliden)-3-(4-metoksifenil)-4-fenil-2,3-dihidrotiyazol yapısı temel alınmış ve fenil halkası üzerinde farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip sübstitüentler taşıyan 12 yeni türev sentezlenmiştir. Tasarlanan hedeflenmiş bileşiklerin sentezleri üç basamaklı reaksiyon dizisi ile gerçekleştirilmiş ve elde edilen saf ürünlerin kimyasal yapıları HRMS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektroskopik metotları kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen türevlerin antikanser potansiyellerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* biyolojik aktivite taramaları gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, elde edilen bileşiklerin hedef reseptör ile etkileşim mekanizmaları ve yapı-etki ilişkileri, moleküler doking ve moleküler dinamik simülasyonlarını kapsayan *in silico* çalışmalarla detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda, hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılabilecek, klinik potansiyeli ve antikanser etkinliği yüksek yenilikçi öncü bileşiklerin bilim dünyasına kazandırılması amaçlanmıştır.

Kaynakça

[1] Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021, 71(3), 209-249.

[2] Shibuya, M. Genes & Cancer 2011, 2(12), 1097-1105.

[3] Ayati, A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Akhavan, A.; Foroumadi, A. European Journal of Medicinal Chemistry 2015, 97, 699-718.

SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND *IN SILICO/IN VITRO* EVALUATION OF THEIR CHOLINESTERASE AND CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORY POTENTIAL

Erol Akgün[a], Zehra Aydın[b], Selcan Kılıçoğulları[b], Necla Kulabaş[a], Rüya Sağlamtaş[c,d], Hülya Akıncıoğlu[e], Sevil Şenkardeş[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Marmara University, Istanbul, Türkiye*

[b]*Faculty of Pharmacy, Marmara University, Istanbul, Türkiye*

[c]*Central Research and Application Laboratory, Ağrı İbrahim Çeçen University, 04000, Ağrı, Türkiye*

[d]*Medical Services and Techniques Department, Ağrı İbrahim Çeçen University, 04000, Ağrı, Türkiye*

[e]*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Ağrı İbrahim Çeçen University, 04100, Ağrı, Türkiye*

sevil.aydin@marmara.edu.tr

Thiazolidin-4-one derivatives have been reported to inhibit acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BChE), and carbonic anhydrase isoforms I and II (CA I/II) [1]. Thiazolylhydrazone derivatives have also been reported to inhibit AChE [2]. This study aimed to synthesize novel heterocyclic derivatives bearing a 5-phenylthiophene moiety, characterize their structures, investigate their potential as enzyme inhibitors using *in silico* approaches, with subsequent *in vitro* evaluation.

Eleven compounds, comprising eight thiazole derivatives **(3a-3h),** two thiazolidin-4-one derivatives **(3i,3j)**, and 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivative **(3k)**, were synthesized through cyclization reactions of a thiosemicarbazone intermediate prepared from 5-phenylthiophene-2-carbaldehyde. Their structures were elucidated using spectroscopic methods. Molecular docking studies performed using the crystal structures of human AChE (PDB ID: 4EY7) and BChE (PDB ID: 4BDS) to explore potential binding modes of synthesized compounds.

Molecular docking analyses of the synthesized heterocyclic derivatives s could interact with the AChE and BChE binding sites through hydrogen bonding and aromatic interactions. In addition, docking studies were performed against CA I (PDB ID: 1AZM) and CA II (PDB ID: 3HS4) using their respective crystal structures to explore their potential binding modes and interactions with the catalytic Zn^{2+} ion.
In vitro inhibition assays against AChE and BChE are currently ongoing, whereas experimental evaluation against CA I and CA II is planned. These computational findings provide preliminary binding hypotheses for the synthesized heterocyclic derivatives and will support the interpretation of their potential cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory activities following experimental evaluation.

This study was funded by TÜBİTAK via the 2209-A Research Project Support Programme for Undergraduate Students (Application No: 1919B012508075).

Refernces

[1] Tokalı, F.S.; Taslimi, P.; Tüzün, B.; Karakuş, A.; Sadeghian, N.; Gulçin, İ. Journal of the Iranian Chemical Society 2023, 20, 2631–2642.
[2] Osmaniye, D.; Sağlık, B.N.; Acar Çevik, U.; Levent, S.; Kaya Çavuşoğlu, B.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A.; Turan, G. Molecules 2019, 24(13), 2392.

N-HETEROAROMATİK BENZENSÜLFONAMİT TÜREVİ BİR BİLEŞİĞİN SENTEZ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Özgül Küçük[a], İrem Tatar[b], Gülşah Bayraktar[b], Şirin Uysal Ol[b]

[a]*Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*

[b]*Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

irem.tatar@ege.edu.tr

Alzheimer hastalığı ve diabetes mellitus, dünya genelinde prevalansı giderek artan ve önemli sağlık sorunlarına yol açan kronik hastalıklar arasında yer almaktadır. Özellikle tip 2 diabetes mellitus ile Alzheimer hastalığı arasında ortak moleküler mekanizmaların bulunduğu; kronik hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon ve insülin sinyalizasyon bozukluklarının, her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir [1,2]. Bu nedenle hem antidiyabetik hem de nöroprotektif özellik gösterebilecek yeni moleküllerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Ftalimit ve sülfonamit çekirdeği içeren bazı bileşiklerin α-glukozidaz ve asetilkolinesteraz enzimleri üzerinde ayrı ayrı güçlü inhibitör aktivite gösterebildiği bildirilmiştir [3,4].

Bu çalışma kapsamında, potansiyel α-glukozidaz ve kolinesteraz inhibitörü özellik gösterebilecek yeni bir *N*-heteroaromatik benzensülfonamit türevi bileşiğin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Tasarlanan bileşik, ftalik anhidrit ve sülfametazin bileşiklerinin glasiyel asetik asit içinde ısıtılmasıyla gerçekleşen reaksiyon sonucunda tek basamakta elde edilmiştir [5]. FB-12 kodu verilen bileşiğin yapı doğrulaması amacıyla IR ve ^{1}H NMR spektroskopik analiz yöntemlerinden yararlanılmıştır.

Sentezlenen bileşiğin biyoaktivite potansiyelini değerlendirmek üzere bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi üzerindeki inhibitör aktivitesinin belirlenmesinde modifiye Ellman yönteminden yararlanılmıştır [6]. FB-12 bileşiği, 10^{-4} M konsantrasyonda *eq*BChE enzimi üzerinde % 34.97 oranında inhibisyon göstermiştir.

Sonuç olarak, literatürde çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilen ftalimit ve sülfonamit farmakoforları birleştirilerek, *N*-heteroaromatik benzensülfonamit iskeletine sahip ve potansiyel α-glukozidaz ile kolinesteraz inhibitörü olabileceği düşünülen bir bileşik sentezlenmiştir ve BChE enzimi üzerindeki etkinliği test edilmiştir. İlerleyen çalışmalarda sentezlenen bileşiğin α-glukozidaz ve asetilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinin de ayrıntılı olarak araştırılması planlanmaktadır. Ayrıca farklı sübstitüentler içeren yeni türevlerin sentezlenmesi ve yapı-etki ilişkilerinin incelenmesinin, bu bileşik grubunun farmakolojik potansiyelinin daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynakça

[1] Ferreira, S.T. Journal of Neuroendocrinology 2021, 33(4), e12959.
[2] Kciuk, M.; Kruczkowska, W.; Gałęziewska, J.; Wanke, K.; Kałuzińska-Kołat, Ż.; Aleksandrowicz, M.; Kontek, R. International Journal of Molecular Sciences 2024, 25(22), 11955.
[3] Khushal, A.; Farooq, U.; Khan, S.; Rasul, A.; Wani, T.A.; Zargar, S.; Shahzad, S.A.; Bukhari, S.M.; Khan, N.A. Molecules 2023, 28(18), 6548.
[4] Lolak, N.; Akocak, S.; Türkeş, C.; Taslimi, P.; Işık, M.; Beydemir, Ş.; Gülçin, İ.; Durgun, M. Bioorganic Chemistry 2020, 100, 103897.
[5] Timiria, A. K.; Subasrib, S.; Kesherwanib, M.; Vishwanathanb, V.; Sinhaa, B.N.; Velmuruganb, D.; Jayaprakasha, V. Bioorganic Chemistry 2015, 62, 74-82.
[6] Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M. Biochemical Pharmacology 1961, 7(2), 88-95.

DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES ON A NOVEL TACRINE-ISATIN HYBRID AGAINST ALZHEIMER'S DISEASE

Berivan MULA[a], Gülşah BAYRAKTAR[a], Vildan ALPTÜZÜN[a]

[a] Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, IZMIR, TURKEY

berivan.mula@ege.edu.tr

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, age-dependent neurodegenerative disorder. Alzheimer's pathology is primarily attributed to cholinergic deficits, amyloid-beta aggregation ($A\beta$) and tau hyperphosphorylation. Due to the complex pathological mechanisms of AD, a multi-target approach emerges as a rational alternative to conventional single-target therapies [1]. Although withdrawn due to hepatotoxicity, Tacrine—the first FDA-approved acetylcholinesterase (AChE) inhibitor for AD—remains a popular scaffold because of its high AChE affinity, simple low-molecular-weight structure, and modifiability [2]. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is a multifunctional serine/threonine kinase that participates in a wide range of physiological and pathological processes and has been implicated in the development and progression of neurodegenerative diseases. GSK-3 directly promotes tau phosphorylation and triggers $A\beta$ production by modulating the proteolytic processing of the amyloid precursor protein (APP). In particular, GSK3β is overexpressed in the brain of AD patients [3]. Among the structural scaffolds reported to exhibit GSK-3β inhibitory activity, the isatin nucleus has attracted considerable attention [4]. In addition, numerous hydrazone derivatives have been reported to possess significant AChE inhibitory activity [5]. Based on these findings, tacrine and isatin pharmacophores were combined through a hydrazone linker to develop a novel hybrid compound with potential multi-target activity. 9-hydrazino-1,2,3,4-tetrahydroacridine was synthesized in two steps according to the previously reported method [2]. Subsequent condensation of the resulting intermediate with isatin afforded the target hybrid compound (3-[2-(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-yl)hydrazinylidene]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one). The structure of the compound was elucidated using spectroscopic methods and its ChE inhibitory activitiy was evaluated by using modified Ellman's method [2].

Kaynakça

[1] Pathak, C.; Kabra, U.D. Bioorganic Chemistry 2024, 144, 107152.
[2] Bayraktar, G.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Erdoğan, M. A.; Armağan, G.; Bayır, E.; Şendemir, A.; Bagetta, D.; Alcaro, S.; Alptüzün, V. Archiv der Pharmazie 2024, 357(7), e2300575.
[3] Zhao, J.; Wei, M.; Guo, M.; Wang, M.; Niu, H.; Xu, T.; Zhou, Y. CNS Neuroscience & Therapeutics 2024, 30(7), 14818.
[4] Britto, K.B.; Francisco, C.S.; Ferreira, D.; Borges, B.J.P.; Conti, R.; Profeti, D.; Rodrigues, L.R.; Lacerda Jr., V.; Morais, P.A.B.; Borges, W.S. Journal of the Brazilian Chemical Society 2020, 31(3), 476-487.
[5] Brum, J.O.C.; França, T.C.C.; LaPlante, S.R.; Villar, J.D.F. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2020, 20(5), 342-368.

DEVELOPMENT OF NOVEL COMPETITIVE, NONPEPTIDIC SARS-CoV-2 Mpro INHIBITORS WITH IMPROVED AQUEOUS SOLUBILITY

Zafer Sahin[a,b], Mario Rivera[a], Yanli Yang[a], Ken Liu[a], Göknil P. C. Şahin[a,c], John Bacsa[a], Stephen C. Pelly[a], Dennis C. Liotta*[a]

[a]*Department of Chemistry, Emory University, Atlanta, Georgia, ABD*

[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, SBÜ Hamidiye Faculty of Pharmacy, İstanbul, Türkiye*

[c]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye*

zafer.sahin@sbu.edu.tr

The SARS-CoV-2 main protease (Mpro) remains an important drug target for COVID-19, as it is essential for viral replication. Our group's previously reported nonpeptidic, competitive Mpro inhibitors displayed low nanomolar potency, but suffered from drug-candidacy-limiting drawbacks such as poor aqueous solubility (typically <60 µM in PBS buffer) and weak metabolic stability [1]. In this study, we aimed to address both issues through structural modifications guided by free energy perturbation (FEP+) methods. Introducing a methyl substituent at the 4-position of the pyridone ring occupying the S1' pocket raised the rotational barrier about the biaryl axis from about 3 kcal/mol to about 12 kcal/mol, thereby disrupting π-stacking interactions between the coplanar rings. Contrary to simple cLogP predictions, this approach markedly improved kinetic aqueous solubility (5-10-fold); however, the same modification led to a decrease in binding potency (approx. 10-fold).

Additional structure-activity relationship (SAR) studies on the aromatic ring systems occupying the S2 and S1 pockets, including halogen substitution, pyrimidine/pyridazine isosteres, and hydroxypyrimidinone derivatives, revealed a similar trade-off between potency and solubility across the series. Schrödinger WaterMap analyses confirmed that displacement of high-energy water molecules located in the S2 and S4 pockets by hydrophobic substituents was a key contributor to ligand potency. These findings indicate that a substantial redesign of the scaffold would be required to advance this series toward clinical candidacy, and further demonstrate that FEP+-based calculations are a more reliable tool than classical cLogP approaches for predicting both solubility and potency [1].

Acknowledgment: This work was supported in part by the Emory initiative Biological Discovery through Chemical Innovation (BDCI) and by Project 1 of the AC/DC (U19 AI171403).

References

[1] Sahin, Z.; Rivera, M.; Yang, Y.; Liu, K.; Sahin, G.P.C.; Bacsa, J.; Pelly, S.C.; Liotta, D.C. ACS Medicinal Chemistry Letters 2026, 17, 1132–1137.

IDENTIFICATION OF A POTENT APO-SELECTIVE IDO1 INHIBITOR FOR ANTICANCER COMBINATION THERAPY

Nehir Özben[a], Yi-Hsien Liu[b], Chun Hei Antonio Cheung[b], Suat Sari[c]

[a] *Faculty of Pharmacy, Çukurova University, Adana, Turkey*

[b] *Department of Pharmacology, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

[c] *Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey*

nehirozben333@gmail.com

Indolamine dioxygenase-1 (IDO1) catalyses the rate-limiting step of kynurenine (kyn) pathway, which is a major contributor to immunosuppressive tumour microenvironment (ITM) leading to tumour resistance to immunotherapy. IDO1 does not only promote ITM via its enzymatic function recruiting IDO1-kyn-aryl hydrocarbon receptor axis, but also through SHP-1/SHP-2 and Ras/Erk pathways maintained by its apo form [1]. Apo-selective inhibitors are considered new standard for inhibiting enzymatic and non-enzymatic functions of IDO1, while triggering their degradation at the same time [2].

Herein we report IDx48, a pyrazole derivative showing apo-selective IDO1 inhibitory effect, designed as a potential combination agent in cancer immunotherapy. Compound IDx48 was through bromination, *N*-alkylation, oximation and Williamson ether synesis steps. IDO1 activity was screened via kynurenine absorbance assay on IDO1 overexpressing SK-OV-3 and HeLa cells and cytotoxicity was evaluated using an LDH release assay. Mechanistic explorations were undertaken *via in vitro* washout and drug competition assays and *in silico* molecular docking [3].

IDx48 was obtained at 24.6% yield, its structure and purity were confirmed via NMR and HRMS. Its $IC_{50(kyn)}$ values were measured as 0.42±0.17 and 0.55±0.06 µM in SK-OV-3 and HeLa cells with minimal toxicity. IDx48 maintained kyn inhibition in SK-OV-3 cells after washout, similar as apo-selective linrodostat and unlike holo-selective epacadostat. Relative kyn production in SK-OV-3 cells increased when cotreated with IDx48 and linrodostat compared to treatment alone with linrodostat unlike IDx48+epacadostat treatment, showing that IDx48 and linrodostat compete for the same site of IDO1. Molecular docking predicted binding properties for IDx48 similar as linrodostat in apo IDO1 active site, while poor binding characteristics with holo IDO1. The findings altogether suggest that IDx48 is a potent and non-toxic inhibitor of IDO1 with selectivity towards the apo form, proving potentially a new tool for anticancer combination therapy.

References

[1] Rossini, S.; Ambrosino, S.; Volpi, C.; Suvieri, C.; Pallotta, M.T.; Belladonna, M.L.; Sorcini, D.; Macchiarulo, A.; Hennes, E.; Ziegler, S.; Waldmann, H.; Orabona, C. Frontiers in Immunology 2025, 16, 1680896.
[2] Cheng, X.F.; Lucas, B.; Lampe, P.; Ugel, S.; Chen, S.; Unger, A.; Bischoff, M.; Adariani, S.R.; Naredla, K.R.; Kumar, K.; Schmidt, A.; Strohmann, C.; Janning, P.; Gasper, R.; Lucas, M.; Gersch, M.; Sievers, S.; Bronte, V.; Ziegler, S.; Waldmann, H. Angewandte Chemie International Edition 2026, 65(3), e18753.
[3] Chen, P.C.; Chang, Y.C.; Ho, Y.Y.; Tseng, K.Y.; Lin, K.H.; Sari, S.; Ozdemir, Z.; Reynisson, J.; Leung, E.; Cheung, C.H.A. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2026, 224, 107605.

SYNTHESIS OF DISUBSTITUTED TRIAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR ACTIVITY AGAINST GASTROINTESTINAL SYSTEM CANCERS

Melek KAYA[1], Adile Buse ANDAÇ AKTAŞ[2], Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL[3], Hüseyin İSTANBULLU[1]

[1]*İzmir Katip Celebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, İzmir, Türkiye*

[2]*Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Oncology, İzmir, Türkiye*

[3]*Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Department of Translational Oncology, İzmir, Türkiye*

melek.kaya.rx@gmail.com

Cancer is a multifactorial, heterogeneous group of diseases marked by uncontrolled proliferation, invasion, and metastasis, and is treated with surgery, radiotherapy, and/or systemic therapy (chemotherapy, hormonal, and targeted biological therapies) depending on type and stage [1]. Gastrointestinal (GI) cancers constitute a substantial part of the global cancer burden. According to GLOBOCAN 2024, colorectal cancer is the third most common cancer worldwide (2.04 million new cases) and the second leading cause of cancer-related death (918,000 deaths), while gastric cancer ranks fifth in both incidence and mortality (980,000 new cases; 642,000 deaths). In Türkiye, colorectal cancer ranks third in incidence (21,172 new cases) and second in mortality (10,630 deaths), whereas gastric cancer ranks seventh in incidence (12,914 new cases) and third in mortality (9,176 deaths) [2].

Small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are an important therapeutic approach in GI cancers, suppressing tumor growth and angiogenesis by targeting VEGFR, EGFR, FGFR, and other kinases; regorafenib and fruquintinib are used in metastatic colorectal cancer, and sorafenib and lenvatinib in hepatocellular carcinoma [3–5]. However, drug resistance and off-target effects necessitate novel kinase inhibitors. In this context, triazolopyrimidines and pyrazolopyrimidines, as bioisosteres of the purine/adenine core, are important heterocyclic scaffolds being investigated for the design of ATP-binding site-targeting kinase inhibitors. Indeed, novel triazolopyrimidine derivatives have been reported to inhibit various cancer-related targets, notably EGFR and HER2, and to exhibit anticancer activity in GI cancer cell lines such as HCT116 [6].

In the present study, triazolopyrimidine derivatives bearing substituents associated with anticancer activity were designed, synthesized, and purified; their structures were confirmed spectroscopically, and their physicochemical properties were evaluated *in silico* [7]. Cytotoxicity was assessed at 100 µM in the HT29 and HCT116 human colorectal adenocarcinoma cell lines using a resazurin-based colorimetric assay, which measures cellular metabolic activity and viability. Signal values were normalized to the control group to calculate percent cell viability, and the cell line-specific effects of the compounds were compared.

References

[1]] WHO Cancer Fact Sheets, **2026**.https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer (Accessed 17.09.2026)

[2] Sung H, et al. *CA Cancer J Clin*. **2026**;e70090

[3] Liu L et al. *Front Pharmacol.* **2026**;17:1782130.

[4] Nghiem et al. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*(8), 1160

[5] Jin, Y., He, X. and Wu, Y., *Mol Biomed*, **2025**, 6, 136

[6] Adawy, H.A. et al., *RSC Advances* **2024**, 14(48), 35239-35254

[7] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME. Sci Rep. 2017 Mar 3; 7:42717.

IN VITRO EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY AND ANTICANCER ACTIVITY OF NOVEL 2-BROMOTHIAZOLOPYRIMIDINE-5-AMINE DERIVATIVES IN U87 HUMAN GLIOBLASTOMA CELLS

Şerife Ezgi Çetin[a], Irmak Bayazıt[b], Gülşah Erel-Akbaba[b], Gülşah Bayraktar[c], Hüseyin İstanbullu[a]

[a]Department of Pharmaceutical Chemistry,[b]Department of Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Izmir Katip Çelebi University, 35620, Izmir, Türkiye

[c]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, 35040, Izmir, Türkiye

serifeezgi.cetin@ikcu.edu.tr

Glioblastoma is the most common malignant primary brain tumor in adults and represents one of the most clinically challenging cancer types due to its highly aggressive clinical course and elevated mortality rates. Despite current standard-of-care approaches encompassing surgical resection, radiotherapy, and temozolomide-based chemotherapy, improvements in patient clinical outcomes remain limited. The blood-brain barrier's restriction of drug delivery to tumor tissue, the pronounced intratumoral heterogeneity among cancer cells, and the immunosuppressive tumor microenvironment constitute the principal obstacles to the development of effective therapies. Accordingly, the development of novel therapeutic strategies and anticancer agents capable of demonstrating efficacy against glioblastoma remains both timely and of considerable importance [1].

The heterocyclic scaffold bearing the thiazolopyrimidine core has attracted broad interest in anticancer drug research; modification of these structures with amino and amide derivatives enables the development of compounds with promising antiproliferative activity against cancer cells [2]. Building on these findings, novel 2-bromothiazolopyrimidine-5-amino derivatives were designed and synthesized. The physicochemical properties, pharmacokinetic profiles, and putative target molecules of the synthesized compounds were evaluated using in silico tools [3]. Following the construction of the thiazolopyrimidine ring, the corresponding amine derivatives were synthesized and subsequently brominated under appropriate conditions to yield the final compounds [4,5]. To determine the potential toxicity of the synthesized compounds on healthy tissues, in vitro cytotoxicity assessments were initially conducted on L929 murine fibroblast cell lines. Subsequently, the in vitro antiproliferative activities of the compounds against U87 human glioblastoma cells were examined to elucidate their anticancer potential and structure–activity relationships (SAR) [6].

References

[1] Wen, P.Y.; Weller, M.; Lee, E.Q.; Touat, M.; Khasraw, M.; Rahman, R.; et al. Neuro-Oncology **2025**, 27(11), 2751–2788.
[2] Rashad, A.E.; Shamroukh, A.H.; Hegab, M.I. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **2012**, 69(4), 671–678.
[3] Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Scientific Reports* **2017**, 7(1), 4271.
[4] Istanbullu, H.; et al. *Eur. J. Med. Chem*. **2023**, 247, 115049.
[5] Hadd et al., PCT Int. Appl. WO 2013/056070 A2, **2013**.
[6] Sun, J.; Zhang, Y.; Zhen, Y.; Cui, J.; Hu, G.; Lin, Y. Oncol. Rep. **2019**, 42(6), 2345–2354.

DESIGN, SYNTHESIS, AND *IN SILICO* EVALUATION OF NOVEL SULFONAMIDE-CHALCONE HYBRIDS AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS

Bedia Koçyiğit-Kaymakçıoğlu[a], Emine Elçin Oruç-Emre[b], Zafer Bulut[b,c], Melike Bilge[c], Demet Taşdemir[d,e], Fatih Tok[f], Gizem Tatar Yılmaz[g,h], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Biruni University, İstanbul, Türkiye*
[b]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*
[c]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye.*
[d]*Respiratory Diseases and Respiratory Surgery Research and Practice Center, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*
[e]*Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*
[f]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Marmara University, İstanbul, Türkiye*
[g]*Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye*
[h]*Yılmaz Bilişim R&D Consulting Software Engineering and Services Trade Limited Company, Trabzon, Türkiye*

bkaymakcioglu@biruni.edu.tr

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a chronic metabolic disorder with a rapidly escalating global prevalence. The serine protease dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) critically disrupts glucose homeostasis via the rapid enzymatic inactivation of the key incretin hormones, namely glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Consequently, the targeted inhibition of DPP-4 has emerged as a well-established and validated therapeutic strategy for the clinical management of T2DM. This investigation describes the design and development of novel active agents engineered to exhibit high selectivity, minimal toxicity, and potent DPP-4 inhibitory capacity [1, 2].

In this work, novel sulfonamide-chalcone hybrid derivatives were synthesized and structurally characterized. To elucidate their molecular recognition pathways and characterize their binding orientations within the enzyme's active site, systematic *in silico* molecular docking simulations were conducted. These synthesized derivatives were concurrently evaluated for their *in vitro* DPP-4 inhibitory efficacy. Although the *in vitro* biological assays revealed a modest inhibitory profile against DPP-4, these baseline findings provide critical, structurally directive insights into the pharmacophoric regions requiring further optimization. Ultimately, this research establishes a foundational framework for the rational design and development of next-generation derivatives possessing enhanced binding affinities and superior therapeutic potency.

This work was supported by TÜBİTAK (Project Number: 223S457)

References

[1] Mathur V.; Alam O.; Siddiqu N.; Jha M.; Manaithiya A.; Bawa S.; Shakeel F. Molecules 2023, 28(15), 5860.
[2] Kumar S.; Anu M.; Amit M. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2021, 46, 116354.

SYNTHESIS, ENZYME INHIBITORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF NOVEL SULFONYL THIOSEMICARBAZIDE DERIVATIVES

Zafer Bulut[a,b], Nedime Yanç[a], Yusuf Sıcak[c], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b], Emine Elçin Oruç-Emre[b]

[a]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[b]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*
[c]*Department of Medicinal and Aromatic Plants, Köyceğiz Vocational School, Mugla Sitki Kocman University, Köyceğiz, Muğla 48000, Türkiye*

oruc@gantep.edu.tr, eeoemre@gmail.com

In the present study, a series of sulfonyl thiosemicarbazide derivatives (**2A–2M**) were synthesized and evaluated for their enzyme inhibitory and antioxidant activities [1]. The compounds were tested against acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BChE) [2], α-amylase, and α-glucosidase [3], while antioxidant potential was assessed using $ABTS^{+}\cdot$, DPPH·, and CUPRAC assays [4]. None of the synthesized compounds showed significant inhibitory activity against AChE and α-glucosidase. In contrast, moderate and selective BChE inhibition was observed, with the 4-chlorophenyl derivative (**2D**) exhibiting the strongest activity (IC_{50} = 62.69 µM), followed by the 4-fluorophenyl derivative (**2C**). Notably, only compound **2D** displayed measurable α-amylase inhibition, indicating a limited dual inhibitory profile. SAR analysis suggested that para-halogen substitution, particularly chlorine and fluorine, favors BChE inhibition, whereas bulky and strongly electron-donating substituents decrease activity. The compounds also demonstrated strong radical scavenging activity in the $ABTS^{+}\cdot$ and DPPH· assays, whereas no significant reducing activity was observed in the CUPRAC assay. Among the tested compounds, the cyclohexyl derivative (**2A**) showed the highest antioxidant activity, surpassing BHT and α-tocopherol. Overall, these findings highlight sulfonyl thiosemicarbazides as promising scaffolds for selective BChE inhibition and radical scavenging activity, providing useful structural insights for the development of multifunctional bioactive compounds.

References

[1] Walczak-Nowicka L.; Biernasiuk A.; Ziemichód W.; Karczmarzyk Z.; Kwaśnik M.; Kozyra P. Pharmaceuticals 2023, 16, 1706.
[2] Ellman G.L.; Courtney K.D.; Andres V.; Featherstone R.M. Biochem Pharmacol 1961, 7, 88–95.
[3] Kim J.S.; Kwon C.S.; Son K.H. Biosci Biotechnol Biochem 2000, 64, 2458-61.
[4] Quan N.V.; Xuan T.D.; Tran H.D.; Thuy N.T.D.; Trang L.T.; Huong C.T. Molecules 2019, 24, 605.

SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF NOVEL AMIDINE DERIVATIVES DERIVED FROM 4-CYANOPHENOL VIA PINNER REACTION

Samet Evyapan[a], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b], Emine Elçin Oruç-Emre[b]

[a]*Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye*

[b]*Gaziantep Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Gaziantep, Türkiye*

oruc@gantep.edu.tr, eeoemre@gmail.com

Amidines are strong organic bases and functional groups of critical importance in medicinal chemistry and organic synthesis. The nitrogen-bound covalent hydrogen atoms [R-C(=NH)-NH_2] of amidines can form hydrogen bonds with electronegative atoms, such as oxygen and nitrogen, in bacterial DNA, RNA, proteins, and other cellular components. Additionally, these groups possess the ability to engage in electrostatic and cation-π interactions with molecular targets like proteins and DNA [1]. Furthermore, the literature indicates that various amidine derivatives exhibit anti-inflammatory and analgesic [2], antibacterial [3], anticancer [4], and various enzyme inhibition activities [5]. Amidines are generally synthesized via the Pinner method, involving the acid-catalyzed reaction of nitriles with an alcohol to form an imino ester salt (imidate), followed by treatment with ammonia or amines [6]. In this study, eight novel amidine derivatives were synthesized via the Pinner method to obtain cationic, hydrogen-bonding amidine structures containing multiple aromatic rings that match the curvature of the DNA minor groove, and to evaluate their biological activities. The synthetic route initiated with the conversion of 4-cyanophenol into 4-cyanophenyl benzoate derivatives, followed by the generation of imidate salts via the Pinner method using dry HCl gas. In the final step, these salts were treated with various amine derivatives to afford the target amidine compounds. The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated using instrumental analytical methods, including FT-IR and ^{1}H-NMR spectroscopy. The future prospects of this study aim to screen the synthesized compounds for anticancer activity and acetylcholinesterase (AChE)/butyrylcholinesterase (BChE) inhibition.

References

[1] Stolić, I.; Paljetak, H. Č. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2015, 90, 68–81.
[2] Sondhi, S. M.; Dinodia, M. & Kumar, A. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14(13), 4657–4663.
[3] El-Sayed, S. M.; Ahmed, S. A. et al. Pharmaceuticals 2023, 16(7), 1040.
[4] Halıcı, C. A.; Göker, H. et al. Bioorganic Chemistry 2025, 158, 108345.
[5] Carrión, M. D.; Rubio-Ruiz, B. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2023, 248, 115112.
[6] Pinner, A.; Klein, Fr. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877, 10, 1889.

DESIGN, SYNTHESIS, MOLECULAR MODELING, AND *IN VITRO* STUDIES OF NOVEL CHALCONES BEARING SULFONATE GROUP AS PROTEİN TYROSİNE PHOSPHATASE 1B (PTP-1B) İNHİBİTORS

Sevilay Kırkgöz[a], Bedriye Seda Kurşun Aktar[b], Emine Elçin Oruç-Emre[c], Demet Taşdemir[d], Dilara Külekçi[e], Gizem Tatar Yılmaz[e,f], Zafer Bulut[c], Ayşegül İyidoğan[c]

[a]*Department of Graduate Education Institute, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye.*

[b]*Department of Engineering Basic Sciences, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye.*

[c]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[d]*Respiratory Diseases and Respiratory Surgery Research and Practice Center, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*

[e]*Department of Bioinformatics, Institute of Health Sciences, Karadeniz Technical University, 61080, Trabzon, Türkiye*

[f]*Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye*

bseda.kursunaktar@ozal.edu.tr

PTP-1B is a negative regulator of insulin and leptin signaling pathways and is important in metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes, and cancer. Inhibiting PTP-1B is expected to increase receptor phosphorylation and strengthen insulin signaling. Therefore, PTP-1B is a very important target in type 2 diabetes and insulin resistance research. Drugs used in the treatment of type 2 diabetes aim to control blood glucose levels in the short and long term, but due to side effects such as dizziness, sweating, increased lactic acid in the blood, and tremors, and because these drugs are obtained from abroad, there is a need to design candidate molecules that may become new drugs. Therefore, seventeen 3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one and substituted benzene sulfonyl chloride were reacted to obtain 3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl-4-substituted benzenesulfonate compounds. The structures of the synthesized chalcone compounds were elucidated by FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and LC-MS. We investigated the *in vitro* inhibitory potential of the synthesized compounds against the PTP-1B enzyme. Molecular docking studies were performed on the 3-(3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl-4-substituted benzene sulfonate compounds. These findings suggest that chalcone derivatives may be a promising molecular scaffold for developing novel therapeutic candidates targeting PTP-1B.

The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) supported this study under Grant Number **123Z714**. This manuscript was funded by Malatya Turgut Özal University Scientific Research Projects Coordination Unit /Project Number **25Y20**.

References

[1] Delibegovi´c, M.; Dall'Angelo, S.; Dekeryte, R. Nature Reviews Endocrinology 2024, 20 (6), 366.

[2] Rocha, S., et al., 2019. Food Funct 10 (9), 5510.

[3] Tiganis, T. (2013). *The FEBS journal*, *280*(2), 445-458.

IDENTIFICATION OF A POTENTIAL XANTHINE OXIDASE INHIBITOR THROUGH FUNCTIONAL-GROUP-GUIDED VIRTUAL SCREENING

Kübra Çalışkan

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Yenimahalle, 06560 Ankara, Turkey

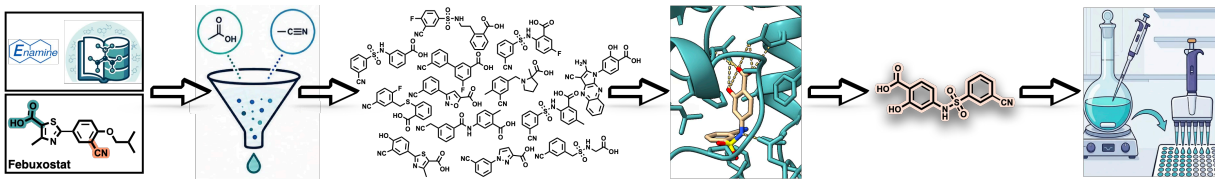
kubraibis@gazi.edu.tr

Xanthine oxidase (XO) is a key enzyme in purine catabolism and an established therapeutic target for disorders associated with hyperuricemia and oxidative stress. Carboxylic acid (COOH) and nitrile (CN) groups are recurrent structural features in several reported non-purine XO inhibitors, including febuxostat and its analogues. Structural studies have shown that the carboxylate moiety can interact with Arg880 and Thr1010, whereas the nitrile group can engage Asn768 within the XO active site [1]. Based on these structural features and their associated interactions, a functional-group-guided virtual screening strategy was employed to identify compounds for further evaluation as potential XO inhibitors from the Enamine High-Throughput Screening (HTS) Library. Approximately 200,000 compounds were analyzed using a Python-based workflow that screened their SMILES representations for the simultaneous presence of COOH and CN groups, yielding a focused subset of 1,860 compounds.

Protein-ligand complex structures for the focused subset were predicted using Boltz-1 and subsequently inspected in UCSF ChimeraX [2]. Following structural inspection of the predicted complexes, one compound was selected for synthesis and experimental evaluation. The synthesized compound was evaluated for inhibitory activity against commercially available XO from Sigma-Aldrich using a literature-reported assay protocol [3]. In an initial single-concentration screening assay, the compound showed approximately 40% XO inhibition at 100 µM.

This preliminary result supports further concentration-response evaluation of the selected compound and its analogues. Overall, this proof-of-concept study suggests that functional-group-guided library filtering combined with Boltz-1-assisted protein-ligand complex structure prediction may provide a practical approach for prioritizing compounds for experimental investigation.

Keywords: Xanthine oxidase, virtual screening, Boltz, functional-group filtering, enzyme inhibition.



References

[1] Lyu, W.; Qin, H.; Zhou, X.; Zhang, Y.; Lu, D.; Shao, Y.; Chen, Y.; Liang, M.; Li, Q.; Chi, X.; Zhang, L.; Shi, C.; Liu, Z. European Journal of Medicinal Chemistry 2026, 307, 118619.
[2] Wohlwend, J.; Corso, G.; Passaro, S.; Getz, N.; Reveiz, M.; Leidal, K.; Swiderski, W.; Atkinson, L.; Portnoi, T.; Chinn, I.; Silterra, J.; Jaakkola, T.; Barzilay, R. bioRxiv 2024, 2024.11.19.624167.
[3] Singh, K.; Singh, A.; Malhan, A.; Guleria, M.; Khanna, A.; Sharma, A.; Parth; Jyoti; Sharma, R.; Singh, H.; Jain, S.K.; Bedi, P.M.S. ACS Medicinal Chemistry Letters 2025, 16(10), 1986-1996.

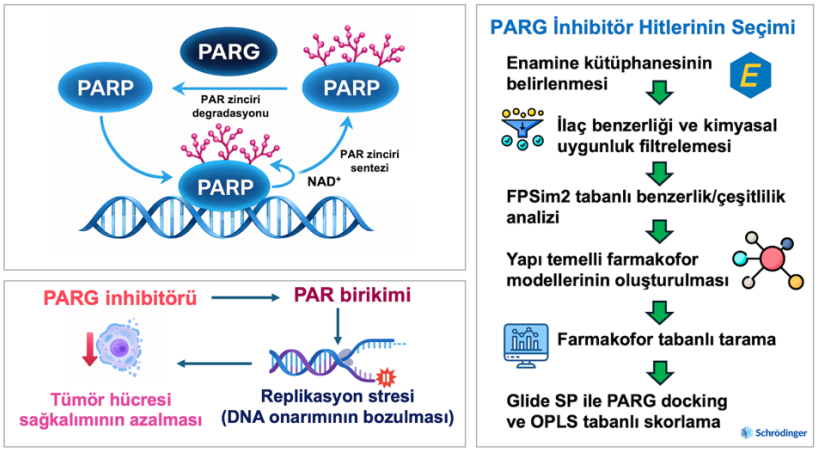
ÇOK AŞAMALI SANAL TARAMA YAKLAŞIMIYLA POLİ(ADP-RİBOZ) GLİKOHİDROLAZ (PARG) İNHİBİTÖRÜ GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK POTANSİYEL HİT BİLEŞİKLERİN BELİRLENMESİ

Emine Yekta YILMAZ [a], Deniz LENGERLİ [a]

[a]*Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06560, Ankara*

deniz.lengerli@gazi.edu.tr

Poli(ADP-riboz) glikohidrolaz (PARG) inhibisyonu, hücresel poli(ADP-riboz) (PAR) birikimine, replikasyon stresine ve DNA onarım süreçlerinin bozulmasına yol açarak tümör hücrelerinin sağkalımını azaltır. Bu nedenle PARG, sentetik letalite mekanizmalarının hedeflenmesinde ve poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerine dirençli tümörlere yönelik alternatif tedavi stratejilerin geliştirilmesinde umut vadeden bir hedef olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, yüksek etkinlik ve uygun ilaç benzeri özellikler gösteren PARG inhibitörlerinin tanımlanması önemli bir güçlük olup, geniş bileşik kütüphanelerinin etkin biçimde taranmasına olanak sağlayan hesaplamalı yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır [1-4]. Bu çalışmada, yeni PARG inhibitörlerinin keşfine yönelik potansiyel hit bileşiklerin belirlenmesi amacıyla yaklaşık 4 milyon bileşik içeren Enamine kütüphanesine çok aşamalı bir sanal tarama yaklaşımı uygulanmıştır. İlaç benzerliği ve kimyasal uygunluk filtrelerinin ardından, FPSim2 tabanlı benzerlik/çeşitlilik analizi ile kimyasal çeşitlilik korunarak yaklaşık 100,000 temsilci bileşik seçilmiştir. Daha sonra, Schrödinger Phase modülü kullanılarak yapı temelli farmakofor modelleri oluşturulmuş ve bilinen aktif ve decoy bileşikler kullanılarak valide edilmiştir. Yüksek ayırt edici performans gösteren modeller (AUC > 0,90) ile gerçekleştirilen farmakofor tabanlı tarama sonucunda önceliklendirilen yaklaşık 15,000 bileşik, PARG bağlanma bölgesinde Glide SP ile moleküler docking analizine tabi tutulmuş ve OPLS tabanlı skorlama ile değerlendirilmiştir. Glide docking skoru −8,0 ve üzeri olan bileşik ileri çalışmalar için önceliklendirilmiştir. Halihazırda yürütülen çalışmaların tamamlanmasının ardından belirlenecek en uygun hit adaylarının, yeni PARG inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik gelecekteki çalışmalara ve projelere ön veri sağlaması hedeflenmektedir.



Kaynakça

[1] Gravells, P.; Grant, E.; Smith, K. M.; James, D. I.; Bryant, H. E. DNA Repair, 2017, 52, 81-91.
[2] Gogola, E.; Duarte, A. A.; de Ruiter, J. R.; Wiegant, W. W.; et al. Cancer Cell, 2018, 33(6), 1078-1093.
[3] Leonard, S. M.; Pearson, C. R.; Roos, W. P.; Sobol, R. W. Toxics, 2026, 14(2), 162.
[4] Catara, G.; Gerace, G.; Lauro, R.; Palazzo, L. Biochemical Pharmacology, 2026, 247, 117770.

COMPUTATIONAL IDENTIFICATION OF SELECTIVE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS OF LTA4H VIA DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS

Emine Yekta Yılmaz[1], Azize Gizem Ergül[1]

1) Gazi University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey

azizegizem.uslu@gazi.edu.tr

Leukotriene A4 hydrolase (LTA4H) is a bifunctional zinc-dependent metalloenzyme that catalyzes the formation of the proinflammatory lipid mediator leukotriene B4 while also exhibiting aminopeptidase activity involved in the degradation of the chemotactic peptide Pro-Gly-Pro (PGP). Because conventional LTA4H inhibition may interfere with both enzymatic functions, selective targeting of the epoxide hydrolase activity while preserving aminopeptidase function represents an attractive strategy for antiinflammatory drug discovery [1-3]. Previous structural and biochemical studies have demonstrated that the two activities occupy overlapping but distinguishable regions of the active site cavity, providing a structural basis for developing aminopeptidase-sparing inhibitors [1, 2].

In this study, a Structure based virtual screening workflow was developed to identify small molecules with selective binding toward the epoxide hydrolase region of LTA4H. A commercial MCULE compound library was subjected to physicochemical and drug likeness filtering, followed by diversity based selection and ligand preparation. Molecular docking was performed using Glide SP against the LTA4H crystal structure (PDB: 6ENC) [4] with a zinc centered metal constraint. The docking protocol was validated by native-ligand redocking, yielding an RMSD of 0.529 Å. Protein ligand interaction profiling was subsequently employed to prioritize candidates showing favorable engagement of the epoxide hydrolase-associated region while minimizing interactions potentially associated with the aminopeptidase function.

Selected candidates were further evaluated using explicit-solvent molecular dynamics simulations performed with GROMACS to assess binding stability and the persistence of protein-ligand interactions. The integrated workflow identified structurally diverse candidates exhibiting a selective interaction profile toward the epoxide hydrolase region of LTA4H. Although computational binding preferences cannot establish functional selectivity, these findings provide a rational basis for the experimental evaluation of aminopeptidase-sparing LTA4H inhibitors.

References

[1] Thunnissen, M.M.G.M., Nordlund, P. and Haeggström J. Z. Nature Structural Biology, 2001. 8(2): p. 131-135.
[2] Stsiapanava, A., Samuelsson, B. and Haeggström J. Z. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. 114(36): p. 9689-9694.
[3] Davies, D. R., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009. 52(15): p. 4694-4715.
[4] Numao, S., et al., Scientific Reports, 2017. 7(1): p. 13591.

SYNTHESIS, MOLECULAR DOCKING, AND EGFR INHIBITORY ACTIVITY OF NOVEL THIAZOLO[3,2-*b*][1,2,4]TRIAZOLE DERIVATIVES

Ahmet Avci[a], Remzi Okan Akar[b], Nesrin Gökhan-Kelekçi[a], Engin Ulukaya[b], Birsen Tozkoparan[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100 Ankara-Turkey*

[b]*Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, İstinye University, İstanbul, Turkey*

ahmetavci@hacettepe.edu.tr

Cancer remains a major global health challenge and continues to be one of the leading cause of mortality worldwide [1]. Understanding the molecular mechanisms underlying cancer progression has advanced targeted therapies. Among these targets, epidermal growth factor receptor (EGFR), a receptor tyrosine kinase dysregulated in various malignancies, has emerged as an important therapeutic target [2]. The 1,2,4-triazole scaffold has attracted considerable interest in medicinal chemistry, particularly due to the anticancer potential of its derivatives. Our previous studies also demonstrated the anticancer activity of condensed heterocyclic systems containing this scaffold [3,4]. Based on these findings, a series of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole derivatives was designed and synthesized as potential EGFR inhibitors.

The 5-benzylidenethiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5*H*)-one derivatives were synthesized through a multistep synthetic route involving the preparation of N-hydroxysuccinimide esters from substituted carboxylic acids, their conversion into thiosemicarbazide intermediates, and subsequent cyclization to the corresponding 3-substituted-1,2,4-triazole-5-thiones, followed by construction of the final fused thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole scaffold. *In silico* molecular docking studies were performed using Schrödinger Maestro to investigate the binding profiles of the synthesized compounds within the ATP-binding site of EGFR. The EGFR inhibitory activities of five synthesized compounds were evaluated using an enzymatic kinase assay based on the ADP-Glo™ luminescent detection method.

The target compounds were successfully synthesized, and their structures were confirmed by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and mass spectrometric analyses. Molecular docking studies revealed favorable binding modes within the ATP-binding site of EGFR, with interactions involving key amino acid residues. Furthermore, the compounds exhibited strong inhibitory activity against EGFR in the enzymatic kinase assay, supporting their potential as EGFR-targeting agents.

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: TYL-2018-17558 and TUK-2022-20016) and the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) (Project No: 119S854).

References

[1] World Health Organization. Global Status Report on Cancer 2026: The Future We Choose Together. World Health Organization 2026.

[2] Seshacharyulu, P.; Ponnusamy, M.P.; Haridas, D.; Jain, M.; Ganti, A.K.; Batra, S.K. Expert Opinion on Therapeutic Targets 2023, 27(4), 317–330.

[3] Kahraman, D.C.; Bilget Guven, E.; Aytac, P.S.; Aykut, G.; Tozkoparan, B.; Cetin Atalay, R. Scientific Reports 2022, 12(1), 17444.

[4] Avci, A.; Aztopal, N.; Gökhan-Kelekçi, N.; Ulukaya, E.; Tozkoparan, B. Journal of Molecular Structure 2025, 1327, 141169.

IN VITRO AND *IN SILICO* EVALUATION OF N-ACYLHYDRAZONES AS DUAL AROMATASE/COX INHIBITORS WITH POTENTIAL RELEVANCE TO BREAST CANCER

Hayrünnisa Taşci,[a*,b] Begüm Nurpelin Sağlık Özkan,[c] Abdullah Burak Karaduman, [d] Birsen Tozkoparan[b] and Nesrin Gökhan Kelekçi [**,b]

[a]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, EBYU, Erzincan, 24100, Türkiye
[b]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100, Türkiye
[C] Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, 26470, Türkiye
[d]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, 26470, Türkiye

htasci@erzincan.edu.tr

Breast cancer remains one of the most prevalent malignancies among women worldwide [1]. Estrogen biosynthesis plays a critical role in the development and progression of hormone-dependent breast cancer, making aromatase a well-established therapeutic target [2]. In parallel, increasing evidence indicates that inflammatory pathways, particularly those involving cyclooxygenase (COX) enzymes, contribute to tumor initiation and progression [3]. Therefore, simultaneous modulation of aromatase and COX pathways may represent a promising strategy for the development of multifunctional agents with potential relevance to breast cancer therapy.

In this study, a series of N-acylhydrazone derivatives was designed and investigated as dual-acting aromatase and COX inhibitors. The molecular design was based on the hydrazone scaffold and was supported by molecular modeling and molecular dynamics studies to evaluate ligand–target interactions and binding stability. The designed compounds were subsequently synthesized and structurally characterized using spectroscopic methods. Their inhibitory effects on the target enzymes were evaluated under in vitro conditions, and their pharmacokinetic properties were further assessed using in silico absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) predictions. The synthesized compounds exhibited notable inhibitory activity against the investigated enzyme targets, supporting the feasibility of the dual-target design strategy. Molecular modeling and molecular dynamics analyses further supported favorable interactions of the compounds with the target binding sites. In addition, in silico ADME evaluations indicated favorable predicted drug-like and pharmacokinetic properties for selected derivatives. Overall, these findings suggest that the *N*-acylhydrazone scaffold represents a promising framework for the development and further optimization of dual aromatase/COX inhibitors. Further biological evaluation of the most active derivatives (4a and 4d) may contribute to the identification of new multifunctional candidates targeting complementary pathways involved in breast cancer.

This study was supported by Hacettepe University internal funds (Project numbers: THD-2020-18624) and TUBITAK (Project number: 222S260).

References

[1] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer, 03 July 2026.
[2] Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Journal Steroid Biochem Mol Biol. 2011, 125(1-2),13-22.
[3] Turizo-Smith AD, Córdoba-Hernandez S, Mejía-Guarnizo LV, Monroy-Camacho PS, Rodríguez-García JA. Front Pharmacol. 2024, 10(15), 1385479.

DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL 7-(4-METHYLBENZYLOXY)COUMARIN DERIVATIVES AS MULTITARGET ANTICANCER AGENTS: IN SILICO EVALUATION

Merve Zengin[a], Esin Akdemir Yılmaz[a], Ahmet Avcı[a], Ebru Koçak Aslan[a],

Birsen Tozkoparan[a], Nesrin Gökhan Kelekçi[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkiye*

merveozdagli@hacettepe.edu.tr

The complexity of cancer biology and the emergence of drug resistance have driven increasing interest in multitarget therapeutic strategies that simultaneously modulate complementary pathways involved in tumor growth and survival [1]. Recent studies have demonstrated that monoamine oxidase (MAO) enzymes are overexpressed in tumor tissues. MAO-mediated degradation of biogenic amines generates reactive species that may impair mitochondrial membrane integrity and function, thereby contributing to tumor invasion and metastasis. Moreover, studies using MAO inhibitors, such as clorgyline, have demonstrated suppression of tumor growth in cancer cell lines, highlighting MAO as a potential target for anticancer drug development [2]. Kinase inhibition represents an important strategy in anticancer drug discovery and development. In particular, the epidermal growth factor receptor (EGFR) and cyclin-dependent kinases (CDKs) have emerged as key targets in anticancer drug discovery owing to their critical roles in tumor cell proliferation and survival [3]. Simultaneous targeting of these pathways may provide a rational approach to the development of multitarget anticancer agents. Coumarin is a valuable heterocyclic scaffold in medicinal chemistry due to its structural versatility and broad biological activities, making it attractive for multitarget anticancer drug design. Numerous coumarin-based compounds exhibiting both anticancer and MAO inhibitory activities have been reported in the literature [4]. In this study, *N*-substitutedphenyl-7-(4-methylbenzyloxy)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carboxamide derivatives were designed and synthesized as potential multi-target anticancer agents. Molecular docking studies were additionally conducted to explore the binding modes and potential interactions of the synthesized compounds within the active sites of MAO, EGFR, and CDK.

Synthesis studies started with the preparation of ethyl 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate from 2,4-dihydroxybenzaldehyde. Subsequent O-benzylation with the 4-methylbenzylbromide afforded the ethyl 7-(4-methylbenzyloxy)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate. Hydrolysis of this compound afforded the corresponding carboxylic acid derivative. Finally, the target compounds were synthesized via EDC/DMAP-mediated amidation using the appropriate anilines.

In silico molecular docking studies were performed using Schrödinger Maestro to investigate the potential binding profiles of the synthesized compounds MAO, EGFR, and CDK.

The target compounds were successfully synthesized, and their structures were elucidated using IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and mass spectrometry. Molecular docking analysis revealed favorable interactions between the synthesized compounds and key residues within the active sites of MAO, EGFR, and CDK, suggesting their potential affinity for these targets.

This work was financially supported by Scientific Research Fund Hacettepe University, Turkey though Project TOA-2024-21140.

References

1. Doostmohammadi A; Jooya H; Ghorbanian K; Gohari S; Dadashpour M. Cell Commun Signal. 2024, 22(1), 228.
2. Wei J; Wu BJ. Trends in Molecular Medicine. 2025, 31(5), 479-91.
3. Hawash M. Cells. 2024, 13(19).
4. Abdel-Aziem A; Elsharabasy SA; Sayed MT. Journal of Heterocyclic Chemistry. 2026, 63(1), 169-94.

WILD-TYPE EGFR İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ KİNOKSALİN–TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI

İlçim CEYHUN[a], Arzu HIDIR[a], Berkant KURBAN[a,b,] Derya OSMANİYE[a,d] , Serkan LEVENT[c,d], Yusuf ÖZKAY[a,d], Zafer Asım KAPLANCIKLI[a,e]

[a]Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE
[b]Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Afyon, TÜRKİYE
[c]Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE
[d]Merkezi Laboratuvar (MERLAB), Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, TÜRKİYE
[e]Eczacılık Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, TÜRKİYE

iceyhun@anadolu.edu.tr

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücre proliferasyonu, sağkalımı ve farklılaşmasında rol oynayan önemli bir reseptör tirozin kinazdır ve anormal aktivasyonu çeşitli kanser türlerinin gelişimiyle ilişkilidir [1,2,3]. Bu nedenle EGFR, antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında önemli moleküler hedeflerden biridir [3]. Bu çalışmada, antikanser ilaç araştırmalarında farmakolojik açıdan dikkat çeken kinoksalin ve tiyadiazol halka sistemlerinin aynı moleküler yapı içerisinde birleştirilmesiyle yeni bir bileşik serisinin tasarlanması ve sentezlenmesi amaçlanmıştır [4,5,6]. Tasarlanan bileşiklerin özellikle wild-type EGFR üzerindeki potansiyel inhibitör etkilerinin moleküler docking çalışmalarıyla değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Kinoksalin ve tiyadiazol iskeletlerini birlikte taşıyan yeni türevler tasarlanarak sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin yapıları uygun spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin wild-type EGFR'nin ATP bağlanma bölgesiyle olası etkileşimleri moleküler docking çalışmaları kullanılarak incelenmiştir. Docking skorları ve reseptör–ligand etkileşimleri karşılaştırılarak serinin öne çıkan bileşikleri belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen türevlerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi amacıyla A549 insan akciğer kanseri hücre hattında antiproliferatif/sitotoksik aktivite çalışmaları yürütülmektedir. Bileşiklerin normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin ve kanser hücrelerine karşı seçiciliklerinin değerlendirilmesi amacıyla 3T3 fibroblast hücreleri kullanılmaktadır.

Moleküler docking analizleri, tasarlanan kinoksalin–tiyadiazol türevlerinin wild-type EGFR'nin aktif bölgesine yerleşebildiğini ve ATP bağlanma bölgesindeki amino asitlerle çeşitli etkileşimler oluşturabildiğini göstermiştir. Seri içerisinde **3i**, docking sonuçları ve protein–ligand etkileşim profili açısından en dikkat çekici bileşik olarak belirlenmiştir. Moleküler modelleme bulgularının deneysel biyolojik aktivite sonuçlarıyla desteklenmesi amacıyla sentezlenen türevlerin A549 kanser hücrelerindeki antiproliferatif/sitotoksik aktiviteleri ile 3T3 fibroblast hücrelerindeki sitotoksik etkilerinin ve seçicilik profillerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Elde edilen in silico bulgular, kinoksalin ve tiyadiazol farmakoforlarının bir arada kullanılmasının wild-type EGFR'yi hedefleyen yeni inhibitörlerin geliştirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Özellikle **3i** bileşiğinin moleküler modelleme çalışmalarında serinin öne çıkan üyesi olması, bu bileşiği ileri biyolojik değerlendirmeler açısından önemli bir aday haline getirmiştir.

Kaynakça

[1] Osmaniye, D., Balıkçı, U., Kurban, B., Özkay, Y., & Kaplancıklı, ZA (2026). *ACS omega* , *11* (25), 36935-36948.
[2] Du, Z., & Lovly, C. M. (2018). *Molecular cancer*, *17*(1), 58.
[3] Zubair, T., & Bandyopadhyay, D. (2023). *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3), 2651.
[4] Kumar, M., Joshi, G., Arora, S., Singh, T., Biswas, S., Sharma, N., ... & Kumar, R. (2021). *Molecules*, *26*(5), 1490.
[5] Ali, S. H., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2023). *Chemical Biology & Drug Design*, *102*(2), 303-315.
[6] Serag, M. I., Tawfik, S. S., Eisa, H. M., & Badr, S. M. (2025). *Drug development research*, *86*(1), e70035.

DESIGN, SYNTHESIS, COX-1/COX-2 INHIBITION, ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY, AND MOLECULAR MODELLING OF NOVEL FLURBIPROFEN-BASED 1,2,4-TRIAZOLE ACETAMIDES

[a] Tasneem Hosni, [b] Begüm Nurpelin Sağlık Özkan, [c] Abdullah Burak Karaduman, [a]Pouria Zarrin, [a]Birsen Tozkoparan, [a]Nesrin Gökhan Kelekçi

[a]*Dep of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100, Türkiye*
[b]*Dep of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, 26470, Türkiye*
[c]*Dep of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, 26470, Türkiye*

pouriazarrin@hacettepe.edu.tr

Cyclooxygenase (COX) enzymes catalyse the rate-limiting step in prostaglandin biosynthesis. COX-1 is constitutively expressed, whereas COX-2 is induced during inflammation and has also been implicated in tumour progression [1–3]. Since inhibition of COX-1 by classical non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with gastrointestinal adverse effects, improving COX-2 preference remains an important strategy in the design of new anti-inflammatory agents. In this study, the carboxylic acid moiety of flurbiprofen was replaced with a 1,2,4-triazole ring [4,5] to investigate whether this structural modification could enhance COX-2 preference and provide derivatives with antiproliferative potential.

A series of flurbiprofen-derived N-aryl-2-[(4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetamides were synthesised via ester, hydrazide, and 4H-1,2,4-triazole-3-thiol intermediates, followed by S-alkylation with N-aryl-2-chloroacetamides. We determined COX-1/COX-2 inhibitory activities and cytotoxicity against MCF-7, HT-29, HepG2, C6, and NIH3T3 normal fibroblast cells as IC_{50} values. Molecular docking was performed using validated COX-1 (1Q4G) [6] and COX-2 (3PGH) [7] structures, and the computational analysis was complemented by MM-GBSA calculations and molecular dynamics simulations.

The ten compounds displaying COX-2 inhibitory activity showed IC_{50} values ranging from 0.319 to 2.122 µM, with selectivity indices (SI = IC_{50} COX-1/COX-2) of 1.2–8.6. The 4-NO_2 and 4-Cl derivatives were the most potent, with COX-2 IC_{50} values of 0.319 µM (SI = 8.6) and 0.370 µM (SI = 4.2), respectively, compared with celecoxib (0.132 µM). Ibuprofen showed COX-1 preference under the same assay conditions (SI = 0.46). Within the series, para-substituted derivatives tended to display greater COX-2 inhibitory potency than the corresponding meta-substituted compounds. Notably, the 4-NO_2 derivative exhibited the strongest antiproliferative activity against MCF-7 cells (IC_{50} = 8.6 µM), whereas the 4-Cl derivative was most active against HT-29 cells (IC_{50} = 14.4 µM); both showed substantially lower cytotoxicity toward NIH3T3 cells (IC_{50} > 500 µM). Docking analyses placed the derivatives within the cyclooxygenase channel, with interactions involving Arg120, Tyr355, Ser530, and Tyr385, key residues of the NSAID-binding site. Overall, the findings identify selected para-substituted derivatives as promising COX-2-preferring compounds with antiproliferative activity and suggest that replacing the carboxylate with a triazole may be a useful strategy for modulating COX isoform preference in flurbiprofen-derived structures.

References

[1] Brune, K.; Patrignani, P. Journal of Pain Research 2015, 8, 105-118.
[2] El-Malah, A.A.; Gineinah, M.M.; Deb, P.K. et al. Pharmaceuticals 2022, 15(7), 827.
[3] Pu, D.; Yin, L.; Huang, L. et al. Frontiers in Oncology 2021, 11, 637504.
[4] Fadaly, W.A.A.; Nemr, M.T.M.; Zidan, T.H. et al. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2023, 38(1), 2290461.
[5] Szczukowski, Ł.; Krzyżak, E.; Wiatrak, B. et al. International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(20), 11235.
[6] Gupta, K.; Selinsky, B.S.; Kaub, C.J. et al. Journal of Molecular Biology 2004, 335(2), 503-518.
[7] Kurumbail, R.G.; Stevens, A.M.; Gierse, J.K. et al. Nature 1996, 384(6610), 644-648.

YENİ *N,N,N'*-TRİSÜBSTİTÜE (TİYO)ÜRE TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE *IN SILICO* DEĞERLENDİRMESİ

İlayda Kılıç[1], Gülşah Karakaya[1].

[1]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.*

ilaydakilic857@gmail.com

(Tiyo)üre türevleri, güçlü hidrojen bağı donör/akseptör profili, biyoizosterik özellikleri ve çok yönlü farmakoforik karakteri nedeniyle ilaç tasarımında stratejik öneme sahip ayrıcalıklı yapılar olarak tanımlanmaktadır [1,2]. Sorafenib, lenvatinib ve regorafenib gibi onaylanmış kinaz inhibitörlerinden tiyoasetazon ve tiyokarlid gibi antimikobakteriyel ajanlara kadar pek çok ilaçta (tiyo)üre yapısı ortak bir farmakoforik motif olarak yer almaktadır [2]. Bu grubun medisinal kimyadaki merkezi rolü, biyolojik hedeflerdeki tanıma bölgeleriyle kurduğu kararlı hidrojen bağlarının ligand–reseptör etkileşimlerini stabilize etmesinden kaynaklanmaktadır [2]. Tiyoüre türevleri bunlara ilaveten antibakteriyel, antifungal, antiviral, antioksidan, antienflamatuvar, antidiyabetik ve antitümör etkiler dahil geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir [3,4]. Tiyoüre grubunun benzotiyazol gibi heterosiklik sistemlerle birleştirilmesinin, bileşiklerin hem fizikokimyasal hem de biyolojik özelliklerini iyileştirdiği de literatürde bildirilmiştir [5]. Ayrıca substitüent seçiminin aktivite üzerinde belirleyici olduğu, elektron çekici grupların (-NO_2, -CF_3, halojenler) antibakteriyel potensi artırdığı ortaya konmuştur [6].

Aminlerin izo(tiyo)siyanatlarla doğrudan reaksiyonu, tiyoüre türevlerinin eldesinde yaygın olarak kullanılan ve yüksek verimle yürüyen yöntemlerden biridir [7]. Bu çalışmada, çeşitli sübstitüe fenil grupları (tiyo)üre iskeleti aracılığıyla halojen taşıyan benzilpiperazin gruplarıyla, moleküler hibridizasyon yaklaşımı esas alınarak birleştirilmiş ve yeni 1,1,3-trisübstitüe (tiyo)üre türevi bileşikler tasarlanarak sentezlenmiştir. Bu amaçla izo(tiyo)siyanat türevi başlangıç maddelerinin diklorometan içerisindeki çözeltilerine heterosiklik amin türevleri eklenerek nükleofilik katılma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünler uygun yöntemlerle saflaştırılmış, kimyasal yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) dahil farmakokinetik özellikler ile ilaç benzerliği özellikleri, hesaplamalı yaklaşımlar kullanılarak tahmin edilmiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin ilaç adayı olarak ileri geliştirme çalışmaları açısından umut verici özellikler sergilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar, yeni bileşik serisinin ileri farmakofor geliştirme çalışmaları için değerli adaylar olabileceğine işaret etmektedir.

Kaynakça

[1] Ghosh, A.K.; Brindisi, M. Journal of Medicinal Chemistry. 2020, 63(6), 2751–2788.
[2] Ronchetti, R.; Moroni, G.; Carotti, A.; Gioiello, A.; Camaioni, E. RSC Medicinal Chemistry. 2021, 12, 1046–1064.
[3] Agili, F.A. Chemistry. 2024, 6(3), 435–468.
[4] Janahi, N.Z.; Bucheer, Z.K.; Khan, G.S.; Khan, E.; Noor, A. Journal of Sulfur Chemistry. 2026, 47(5), 993–1036.
[5] Mendieta-Wejebe, J.E.; Rosales-Hernández, M.C.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V.; Cruz, A. International Journal of Molecular Sciences. 2023, 24(11), 9488.
[6] Zborovskii, Y.; Orysyk, V.; Orysyk, S.; Vovk, M. Letters in Applied NanoBioScience. 2025, 14(3), 102.
[7] Keskin, Z.; Tok, F. ChemistrySelect. 2025, 10(33), e03458.

YENİ NESİL FENALENON-SÜLFONAMİT HİBRİTLERİNİN SENTEZİ, *IN VİTRO* ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ VE FOTODİNAMİK TERAPİ UYGULAMALARI

Mustafa AYDIN[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

Karaciğerin primer malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan hepatosellüler karsinom (HCC), genellikle kronik karaciğer hasarı, fibrozis ve siroz zemininde gelişen, kompleks ve agresif seyirli bir tümördür [1-2]. Modern onkoloji ve farmakoterapi pratiğinde HCC; yüksek moleküler heterojenitesi, kemoterapötik ajanlara karşı doğal direnci ve altta yatan karaciğer disfonksiyonunun getirdiği kısıtlamalar nedeniyle yönetimi en zorlu solid tümörlerden biri olarak kabul edilmektedir [3]. HCC'nin erken evrelerinde cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon ve karaciğer transplantasyonu gibi iyileştirici seçenekler ön plandayken, ileri evre hastalarda sistemik onkolojik tedaviler devreye girmektedir [4]. Onkolojik tedavilerin seçiciliğini artırmak amacıyla, hedef odaklı ve minimal invaziv bir yöntem olan Fotodinamik Terapi (FDT) ön plana çıkmaktadır. Işık, fotosensitizatör ve moleküler oksijenin birlikteliğiyle reaktif oksijen türleri üreten FDT'de, singlet oksijen üretim kuantum verimi %100'e yakın olan fenalenon iskeleti iyi bir fotosensitizatör adayıdır [5]. Enfeksiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan sülfonamit yapısının ise karbonik anhidraz (CA) enzimlerinin inhibisyonu, mikrotübül dinamiklerinin bozulması ve G1 evresinde hücre siklusunun bloke edilmesi gibi antikanser mekanizmaları bulunmaktadır. Proje kapsamında, sülfonamit yapısının antikanser potansiyelinin fenalenonun fotodinamik özellikleriyle bir araya getirilmesi amacıyla, etil ve hekzil ara zincirleri aracılığıyla fenalenon-sülfonamit hibrit yapıları tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen hedef bileşiklerin yapıları spektrometrik yöntemler ile teyit edilmiştir. Geliştirilen aday moleküllerin *in vitro* antikanser potansiyellerini belirlemek amacıyla HepG2 insan karaciğer kanseri hücre hattı üzerinde MTT hücre canlılığı testi uygulanmıştır. Kısa etil zincirine sahip bileşiklerin, uzun hekzil zincirine sahip bileşiklere kıyasla HepG2 hücreleri üzerinde belirgin derecede daha yüksek sitotoksisite sergilediği saptanmıştır.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Araştırma Destek Programları Başkanlığı Destek Programı 1002-Hızlı Destek kapsamında 126S437 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynakça:

[1] Amin, N., Anwar, J., Sulaiman, A., Naumova, N. N., & Anwar, N. (2025). Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *Diseases*, *13*(7), 207. https://doi.org/10.3390/diseases13070207

[2] Cucarull, B., Tutusaus, A., Rider, P., Hernáez-Alsina, T., Cuño, C., García De Frutos, P., Colell, A., Marí, M., & Morales, A. (2022). Hepatocellular Carcinoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Advances. *Cancers*, *14*(3), 621. https://doi.org/10.3390/cancers14030621

[3] Llovet, J. M., & Beaugrand, M. (2003). Hepatocellular carcinoma: Present status and future prospects. *Journal of Hepatology*, *38*, 136-149. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)004324

[4] Reig, M., Sanduzzi-Zamparelli, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., Díaz, A., Llarch, N., Iserte, G., Mollà, M., Kelley, R. K., Galle, P. R., Mazzaferro, V., Salem, R., Sangro, B., Singal, A. G., Vogel, A., Yanagihara, T. K., … Bruix, J. (2026). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *Journal of Hepatology*, *84*(3), 631-654. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.020

[5] Salmerón, M. L., Quintana-Aguiar, J., De La Rosa, J. V., López-Blanco, F., Castrillo, A., Gallardo, G., & Tabraue, C. (2018a). Phenalenone-photodynamic therapy induces apoptosis on human tumor cells mediated by caspase-8 and p38-MAPK activation. *Molecular Carcinogenesis*, *57*(11), 1525-1539. https://doi.org/10.1002/mc.22875

RESEARCH ON SEMAXINIB Au(III) AND Pt(II) COMPLEXES BEARING 4-DIHYDROXYBORYL-DL-PHENYLALANINE DERIVATIVES

Tuğçe Cinek[a], Gözde Cınar[a], Celile Dervişoğlu Özdemir[a], Abdullah Burak Karaduman[b], Ayfer Büşra Benkli[c], Begüm Nurpelin Sağlık Özkan[d], Kadriye Benkli[a]

[a]*Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul Health and Technology University, İstanbul, Turkey*

[b]*Dept. of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskisehir, Turkey*

[c]*Director Assistant of Medical and Compliance Affairs, Trispera Health A.Ş., Sisli, Istanbul, Turkey*

[d]*Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskisehir, Turkey*

badakbas@gmail.com

Semaxanib is a pioneering anti-angiogenic agent known for its targeted inhibition of tyrosine kinases. The coordination of organic pharmacophores with transition metals such as gold (Au) and platinum (Pt) offers a promising strategy to enhance target receptor affinity, optimize cellular uptake, and modulate signaling pathways associated with the VEGFR receptor [1-3].

The specific aim of this study is to integrate the tumor-targeting potential of a boron-containing amino acid derivative, the VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor Semaxanib, cytotoxic/apoptotic Au(III)/Pt(II) metal centers, and planar N-donor heterocyclic ligands -which enhance complex stability- into a single molecular design.

Initially, BPA derivatives containing 1,10-phenanthroline-like ligands were prepared and subsequently combined with Semaxanib Au(III) and Semaxanib Pt(II) complexes. Reactions were conducted under an inert atmosphere, and the products were monitored via TLC. The structures of the compounds were elucidated using spectroscopic methods. The *in vitro* anticancer activity and cytotoxicity of the synthesized complexes are currently being evaluated. During the molecular modeling phase, potential interactions between selected compounds and cancer-related targets are investigated through docking and binding model analyses, and experimental activity results are interpreted alongside *in silico* findings [4]. The results obtained are expected to introduce a novel molecular design approach to the fields of bioinorganic chemistry, pharmaceutical chemistry, and targeted anticancer drug research.

References

[1] Kwon, H.; Lee, J. H.; Yoo, J. M.; Nguyen, H.; An, H., Chang; S. E.; Song, Y. Journal of Dermatological Science 2024, 115(3), 121-129.
[2] Jouhannet, R.; Dagorne, S.; Blanc, A.; De Frémont, P. Chemistry-A European Journal 2021, 27, 9218–9240.
[3] Rottenberg S.; Disler C.; Perego P. Nature Reviews Cancer 2021, 21, 37-50.
[4] Munoz, C.; Adasme, F.; Alzate-Morales, J. H.; Vergara-Jaque, A.; Kniess, T.; Caballero, J. Journal of Molecular Graphics and Modelling 2012, 32, 39-48.

DESIGN AND SYNTHESIS OF HYDRAZONE-LINKED QUINOLINE–THIAZOLE HYBRIDS AS ANTIMICROBIAL CANDIDATES: DNA GYRASE/CYP51A1 TARGETING AND SEM-BASED MORPHOLOGICAL INVESTIGATION

Emine Merve AKKAYA[a,b], Ülküye Dudu GÜL[c], Yusuf ÖZKAY[d], Asaf Evrim EVREN[d]

[a]*Tokat Tokat Gaziosmanpaşa University, Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, 60250 Tokat, Turkey*

[b] *Anadolu University, Graduate School, Pharmaceutical Chemistry, 26470, Tepebaşı, Eskişehirc*

[c]*Bilecik Şeyh Edebali University, Faculty of Engineering, Department of Bioengineering, Bilecik, Turkey*

[d]*Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Chemistry, 26470, Tepebaşı, Eskişehir*

asafevrimevren@anadolu.edu.tr

The increasing spread of antimicrobial resistance seriously limits the effectiveness of existing antibacterial and antifungal drugs. Therefore, the need for new and effective antimicrobial agents is increasing steadily. In this context, quinoline and thiazole rings represent two important structural motifs in antimicrobial drug design. The quinoline ring forms the core structure of fluoroquinolone antibiotics and contains the pharmacophoric features responsible for targeting the bacterial DNA gyrase enzyme [1]. The thiazole ring, on the other hand, exhibits bioisosteric properties with the pharmacophoric components of azole antifungal agents. For this reason, it has also been used in the design of antifungal agents targeting the CYP51 enzyme [2,3]. Hybrid compounds combining quinoline and thiazole rings within the same molecular framework have emerged as promising dual-action antimicrobial candidates capable of targeting both bacterial DNA gyrase and fungal CYP51A1 enzymes [4]. Based on this rationale, ten new quinoline-thiazole hybrid derivatives containing a hydrazone bridge were designed and synthesized to investigate their antibacterial and antifungal activities. The structures of the obtained compounds were elucidated using ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS analyses. The antibacterial activities of the compounds were evaluated *in vitro* against various Gram-positive and Gram-negative bacteria, while their antifungal activities were assessed against invasive fungal species. Compounds showing activity against bacterial strains were further evaluated for their DNA gyrase enzyme inhibitory potential under *in vitro* and *in silico* conditions. In addition, SEM images were obtained to examine the morphological effects of the active compounds on the bacterial pathogens. Similarly, compounds showing activity against fungal strains were investigated for their CYP51A1 enzyme inhibitory potential, and SEM analyses were performed to evaluate compound-induced morphological alterations in fungal cells. Based on the results, the possible binding modes and structure-activity relationships of the active compounds were elucidated. Within the scope of this study, compounds **4c** and **4d** were suggested to exhibit promising inhibitory activity. Therefore, these compounds may be considered promising candidates for the development of new antimicrobial agents.

References

[1] Evren, A.E.; Karaduman, A.B.; Sağlık, B.N.; Özkay, Y.; Yurttaş, L. ACS Omega 2022, 8(1), 1410-1429.
[2] Syla, G.H.; Osmaniye, D.; Sağlık, B.N.; Levent, S.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A. Chemistry & Biodiversity 2025, 22: e01313
[3] Peng, X.M.; Cai, G.X.; Zhou, C.H. Current Topics in Medicinal Chemistry 2013, 13(16), 1963-2010.
[4] Joshi, S.; Dave, A.; Upadhyay, J. International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology 2026, 13, 327-333.

YENİ PİPERAZİN-1,2,4-TRİAZOL HİBRİTLERİNİN SENTEZLENMESİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyzanur TUTUŞ [a,b] Asaf Evrim EVREN[c], Gülşen Akalın ÇİFTÇİ[d], Leyla YURTTAŞ[c]

[a] *Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye,*

[b] *Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kırıkhan Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Hatay, Türkiye*

[c] *Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

[d]*Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye*

beyzanurtutus@anadolu.edu.tr

Kanser, 2021 yılında dünyada ölümlerin %17'sini oluştururken, bulaşıcı olmayan hastalık nedenli ölümlerin %23'ünü oluşturmuştur. Kanser görülme yükünün 2050 yılına kadar 34.4 milyona ulaşacağı, 2024 yılına göre ise %67 artacağı öngörülmektedir. Ek olarak, kanserin ilaç tedavisinin klinik etkinliği genellikle ilaç direnci ve yan etkiler nedeniyle sınırlıdır [1]. Triazol, beş üyeli doymamış halka iskeletinde düzenlenmiş iki C atomu ve üç N atomuna ve aromatik karaktere sahip olan bir sistemdir. Triazol halkası, farklı hedeflerle hidrojen bağları oluşturabilmekte ve bu da bileşiklerin farmakokinetik, farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin iyileştirilmesine neden olmaktadır. Triazol halkasının bu özelliklerine ek olarak letrozol, anastrazol gibi antikanser ilaçlarda da yapısal bir motif olarak yer aldığı bilinmektedir. Ayrıca, literatürde triazol halkasının antikanser aktivitesine dair pek çok çalışma bulunmaktadır [2–5]. Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmada 8 yeni 2-((4-benzil-5-((4-(naftalen-2-ilsülfonil)piperazin-1-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-N-(sübstitüe)asetamid türevi 2-naftalen sülfonil klorürden hareketle 4 basamakta sentezlenmiştir. Sentezlenen final bileşiklerin kimyasal yapıları *^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR* ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri A549, MCF-7, L929 hücre hatlarında MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilecektir. Ek olarak, *in vitro* çalışmalar sonucunda en aktif olduğu belirlenen bileşik için moleküler kenetlenme çalışmaları da gerçekleştirilecektir.

Kaynakça

[1] H. Sung, A.M. Filho, | Mathieu, L. Msc, J. Ferlay, R.L. Siegel Mph, Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2026, 76(4), e70090.
[2] Sharma, V., Shrivastava, B., Bhatia, R., Bachwani, M., Khandelwal, R., & Ameta, J., Pharmacologyonline 2011, 1, 1192–1222.
[3] Naeem, N., Mughal, E. U., Sadiq, A., Othman, G. A., & Shakoor, B., Archiv der Pharmazie, 2025, 358(7), e70059.
[4] Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Khabnadideh, S., Sakhteman, A., Sadeghpour, H., Faghih Z., Fereidoonnezhad M. &Rezaei, Z. BMC Chemistry 2022, 16(1), 91.
[5] El-Sherief, H. A., Youssif, B. G., Bukhari, S. N. A., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. European journal of medicinal chemistry, 2018, 156, 774-789

YENİ TİYADİAZOL-SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilge Çiftci[a,b], Derya Osmaniye[c,d], Serkan Levent[d,e], Büşra Korkut Çelikateş[f], Yusuf Özkay[c,d], Zafer Asım Kaplancıklı[c,g]

[a]*Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Bilecik, TÜRKİYE*

[b]*Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi*

[c]*Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE*

[d]*Merkezi Laboratuvar (MERLAB), Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, TÜRKİYE*

[e]*Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE*

[f]*Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE*

[g]*Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Bilecik, TÜRKİYE*

bilge.ciftci@bilecik.edu.tr

Kanser, dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir patolojidir. Mevcut tedavilere rağmen direnç, nüks ve metastaz gibi zorluklar devam etmektedir [1]. Tümör hücrelerinin çoklu sinyal ağlarını eş zamanlı kullanması, çoklu hedefli moleküllerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda; heterosiklik iskeletler ve farmakoforları birleştiren hibrit moleküller öne çıkmaktadır [2]. Antiproliferatif ve proapoptotik etkileri bilinen tiyadiazol yapısı ile antikanser potansiyeli yüksek sülfonamid yapıları dikkat çeken iki ana sınıftır [3-4]. Bu iki yapının tercih edilme nedeni; yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları, hedef odaklı ilaç tasarımında sıklıkla kullanılmaları ve tamamlayıcı farmakoforik özellikler sunmalarıdır [5-6]. Bu çalışmada, tiyadiazol ve sülfonamid yapılarını içeren 22 adet yeni tiyadiazol-sülfonamid (2-((5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-*N*-(4-sübstitüebenzil)-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamit) türevi bileşik tasarlanıp literatürle uyumlu olacak şekilde sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektral analizleri ile doğrulanmıştır. Tasarlanan türevlerin antikanser potansiyellerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* sitotoksik ve antiproliferatif aktiviteleri MTT analizi ile incelenmiştir. Ayrıca bileşiklerin programlanmış hücre ölümü üzerindeki etkileri apoptoz analizleri ile değerlendirilmiş ve hücresel ölüm mekanizmaları ortaya konmuştur. Antikanser aktiviteyi ölçebilmek için HT-29 kanser hücre hattı ile sağlıklı 3T3 hücre hattı kullanılmış ve testler *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. Yapısında nitro ve allil sübstitüentlerini taşıyan 2-((5-(Allilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-*N*-(4-nitrobenzil)-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamit bileşiği, bu değerlendirmelere göre en aktif bileşik olarak öne çıkmıştır.

Kaynakça

[1] Jin, H.; Wang, L.; Bernards, R. Nature Reviews Drug Discovery 2022, 22(3), 213-234.
[2] Lei, Z.N. et al. MedComm (Beijing) 2023, 4(3), e265.
[3] Elgammal, W.E. et al. Future Medicinal Chemistry 2025, 17(8), 915-927.
[4] Elsayad, K.A.; Elmasry, G.F.; Mahmoud, S.T.; Awadallah, F.M. Bioorganic Chemistry 2024, 147, 107409.
[5] Thabet, H.K. et al. Bioorganic Chemistry 2024, 151, 107671.
[6] Khan, S.; Iqbal, T. Journal of Molecular Structure 2025, 1338, 142261.

ACTIVITY-GUIDED DESIGN, SYNTHESIS, AND EVALUATION OF NOVEL THIOPHENE-CONTAINING HYDRAZIDE-HYDRAZONE DERIVATIVES AS CHOLINESTERASE INHIBITORS

Zafer Bulut[a,b], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b], Yusuf Sicak[c], Emine Elçin Oruç-Emre[b]

[a]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[b]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[c]*Department of Medicinal and Aromatic Plants, Köyceğiz Vocational School, Mugla Sitki Kocman University, Köyceğiz, Muğla 48000, Türkiye.*

iyidogan@gantep.edu.tr

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the loss of neurons and synaptic connections, leading to cognitive decline and various neuropsychiatric and behavioral disturbances [1,2]. Based on previously identified hydrazide-hydrazone compounds exhibiting inhibitory activity against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE), structural modifications were performed by introducing different substituents to investigate their effects on cholinesterase inhibition [3]. In this work, a total of 25 novel thiophene-containing hydrazide-hydrazone derivatives were successfully synthesized. The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated and confirmed using spectroscopic techniques, including FT-IR, ^{1}H NMR, and ^{13}C NMR spectroscopy, together with elemental analysis The synthesized derivatives were subsequently evaluated for their *in vitro* inhibitory activities against AChE and BChE. The biological results provided comparative information regarding the influence of structural and substituent modifications on cholinesterase inhibitory activity and enabled preliminary structure-activity relationship analyses. Furthermore, the observed inhibitory profiles support the potential of the hydrazide-hydrazone scaffold as a valuable structural framework for cholinesterase-targeted drug discovery. Overall, this work provides a systematic approach for the design and synthesis of thiophene-containing hydrazide-hydrazone derivatives and their evaluation as potential candidates for further investigation in the context of Alzheimer's disease.

This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) under Grant Number **125Z472**.

Kaynakça

[1] Karaküçük-İyidoğan, A.; Aydınöz, B.; Taşkın-Tok, T.; Oruç-Emre, E.E.; Balzarini; J. Pharmaceutical Chemistry Journal 2019, 53(2), 139-149.
[2] Bulut, Z.; Karaküçük-Iyidoğan, A., Bilge, M.; Sicak, Y.; Turgut-Solak, Z.D.; Oruç-Emre, E. E. *Archiv der Pharmazie* 2025, 358(10), e70124.
[3] Bozkurt, E.; Sıcak Y.; Oruç-Emre, E.E.; Iyidoğan, A.K.; Öztürk, M. Russ J Bioorg Chem 2020, 46, 702-714.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL CHALCONE-BASED 4-NITROBENZENESULFONATE DERIVATIVES

Zafer Bulut[a], Müzeyyen Aka[a], Bedriye Seda Kurşun Aktar[b], Emine Elçin Oruç-Emre[a], Demet Taşdemir[c], Dilara Külekçi[d], Gizem Tatar Yılmaz[d, e], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[a]

[a]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[b]*Department of Engineering Basic Sciences, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye.*

[c]*Respiratory Diseases and Respiratory Surgery Research and Practice Center, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*

[d]*Institute of Health Sciences, Department of Bioinformatics, Karadeniz Technical University, 61080, Trabzon, Türkiye*

[e]*Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye*

zbulut@gantep.edu.tr

Chalcone derivatives have attracted considerable attention in medicinal chemistry due to their versatile chemical structures and diverse biological properties, while sulfonate functionalities offer valuable opportunities for structural modification and molecular recognition [1]. Five novel chalcone-based 4-nitrobenzenesulfonate derivatives (**1–5**) were designed, synthesized, and structurally characterized through a two-step synthetic strategy. In the first step, the corresponding chalcone derivatives were prepared via Claisen–Schmidt condensation of appropriately substituted aromatic aldehydes with 4-hydroxyacetophenone [2]. In the second step, the phenolic hydroxyl groups of the resulting chalcones were converted into 4-nitrobenzenesulfonate esters through an appropriate sulfonylation procedure. The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated and confirmed using Fourier-transform infrared (FT-IR), ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, mass spectrometry (MS), and elemental analysis. The obtained spectroscopic and analytical data were consistent with the proposed structures, confirming the formation of both the conjugated chalcone framework and the 4-nitrobenzenesulfonate moiety. The synthesized derivatives incorporated structurally diverse substituents, including piperidine, imidazole, morpholine, phenoxy, and thiophene groups. In addition, molecular docking studies were performed against protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) to investigate the binding modes and potential molecular interactions of the synthesized compounds within the enzyme active site. These findings provide structural insights into the potential of the synthesized chalcone-based 4-nitrobenzenesulfonate derivatives as PTP1B-targeting compounds.

This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) under Grant Number **123Z714**.

References

[1] Noreen, Z.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Raza, U.; Ahmed, I.; Al Nami, S.Y. et al. RSC advances 2026, 16(30), 27915-27936.
[2] Kursun Aktar, B.S. et al. ACS Omega 2025, 10(9), 9368-9380.

SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLE-1,3,4-OXADIAZOLE HYBRIDS AND EVALUATION OF THEIR ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS IN BREAST CANCER CELL LINES

Mahmut Gözelle[a], Şevval Yaman[a], Züleyha Arslan[b], Yaprak Dilber Şimay Demir[b]

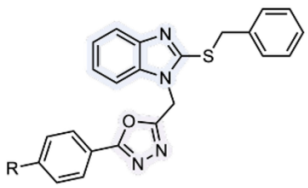
[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gazi University, 06330 Ankara, Türkiye*

[b]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Gazi University, 06330 Ankara, Türkiye*

mgozelle@gazi.edu.tr

Breast cancer remains an important focus of anticancer drug discovery because of its high incidence and the biological diversity among its molecular subtypes [1]. Benzimidazole and 1,3,4-oxadiazole rings are heterocyclic scaffolds frequently explored in medicinal chemistry due to their favorable structural features and broad biological activity profiles. In this study, benzimidazole-1,3,4-oxadiazole hybrids combining these two pharmacophores within a single molecular framework were synthesized and evaluated for their antiproliferative effects in different cancer cell lines [2].

Target compounds were synthesized from 2-mercaptobenzimidazole through successive S-benzylation, N-alkylation with ethyl chloroacetate, hydrazide formation, and $POCl_3$-mediated cyclodehydration. The structures of the synthesized compounds were confirmed by FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, and HRMS analyses. Their antiproliferative effects were investigated in A549 human lung adenocarcinoma, MCF-7 human estrogen receptor-positive breast cancer, and MDA-MB-468 human triple-negative breast cancer cell lines using the MTT assay after 48 h of treatment. No marked reduction in cell viability was observed in A549 cells at 100 µM. In contrast, Compound 3, bearing a para-methoxy substituent, showed the most pronounced antiproliferative effect in both breast cancer cell lines, reducing cell viability to 37.75% in MCF-7 cells and 39.00% in MDA-MB-468 cells at the same concentration. The compounds did not display notable radical-scavenging activity in the DPPH assay, suggesting that the observed antiproliferative effects may not be directly associated with classical antioxidant properties. Overall, these findings indicate that the benzimidazole-1,3,4-oxadiazole hybrid scaffold may provide a useful basis for further studies aimed at developing breast cancer-oriented antiproliferative compounds.



This study was supported by the Scientific and Technological Research Council of Türkiye (TÜBİTAK) under the 2209-A Program, Grant No. 1919B012420588

References

[1] Bray, F.; Laversanne, M.; Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Soerjomataram, I.; Jemal, A. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2024, 74(3), 229-263.
[2] Gozelle, M.; Yaman, Ş.; Arslan, Z.; Şimay Demir, Y. D. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences 2026, 51(2), 839-852.

DESIGN, SYNTHESIS, AND CHOLINESTERASE INHIBITORY EVALUATION OF NOVEL 5-(BENZYLTHIO)-1,3,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES

Mahmut Gozelle, Burcu Kılıç

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Ankara, Türkiye

burcukahya@gazi.edu.tr

In the treatment of Alzheimer's disease (AD), the inhibition of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzymes represents a crucial pharmacological strategy [1]. The 1,3,4-thiadiazole ring is a prominent pharmacophore frequently found in bioactive compounds, exhibiting diverse enzyme-inhibitory activities. The presence of the N=C–S pharmacophoric unit has been linked to numerous pharmacological properties, including antibacterial, anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, and anticancer activities. Moreover, the sulfur atom contributes to the lipophilic and mesoionic nature of 1,3,4-thiadiazole derivatives, increasing membrane permeability and perhaps enhancing blood–brain barrier penetration, an important property for the creation of central nervous system-active medicines [2,3]. This study aims to design, synthesize, and evaluate the in vitro biological activities of five novel 5-(benzylthio)-1,3,4-thiadiazole derivatives with potential cholinesterase inhibitory effects. The designed compounds were synthesized starting from 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole via multi-step reactions including S-benzylation, acylation of the exocyclic amino group with bromoacetyl bromide, and final nucleophilic substitution with a series of nitrogen-containing pharmacophores. The structures of the newly synthesized compounds were elucidated using ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, and LC-MS. In vitro cholinesterase inhibitory activities were evaluated against AChE and BChE enzymes using Ellman's colorimetric method [4]. Generally, the tested derivatives showed trivial or no significant inhibition for both enzymes. Except that Compound 4, with a tetrahydroisoquinoline moiety, exhibited concentration-dependent BChE inhibition, reaching 83% at 50 µM and an IC_{50} of 10.63 µM. In light of the obtained structure-activity relationship (SAR) data, the newly synthesized 5-(benzylthio)-1,3,4-thiadiazole core is a suitable starting point for future modifications and further biological investigation.

References

[1] Greig, N.H.; Utsuki, T.; Ingram, D.K.; Wang, Y.; Pepeu, G.; Scali, C., Yu, Q.S.; Mamczarz, J.; Holloway, H.W.; Giordano, T.; Chen, D.; Furukawa, K.; Sambamurti, K.; Brossi, A.; Lahiri, D.K. Proceedings of the National Academy of Sciences 2005, 102(47), 17213-17218.

[2] Babalola, B.A.; Sharma, L.; Olowokere, O.; Malik, M.; Folajimi, O. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2024, 112, 117876.

[3] Haider, S.; Alam, M.S.; Hamid, H.; Dhulap, A.; Kumar, D. Heliyon 2019, 5(4), e01503.

[4] Ellman, G.L.; Courtney, K.D., Andres, V.; Featherstone, R.M. Biochemical Pharmacology 1961, 7(2), 88-95.

2-(4-KLOROFENİL)-1*H*-BENZO[D]İMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arzu Hıdır[a], Derya Osmaniye[a,c], Serkan Levent[b,c], Begüm Nurpelin Sağlık Özkan[a,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 küresel çapta önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Kanser terapisi üzerine çok fazla sayıda çalışma yapılmasına rağmen ilaç direnci gelişmesi, düşük selektivite nedeniyle sağlıklı hücrelerinde zarar görmesi gibi sorunlar nedeniyle daha etkili ve selektif antikanser ajanlara olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Benzimidazol halkası 4 ve 5. pozisyonlarında bir benzen halkası ile bir imidazol halkasının kaynaşmasıyla oluşan bisiklik aromatik bir yapıdır. Medisinal kimya alanında da geniş spektrumlu farmakolojik aktivitesiyle de benzimidazol yapısı öne çıkmaktadır. Benzimidazol halkasının 1, 2, 5 ve 6 numaralı konumlarından sübstitüe edilmesi biyolojik olarak aktif türevler elde edilmesinde önemli konumlardır. Karbonil grubuna bağlı azometin grubu (-NH-N = CH-) taşıyan hidrazit-hidrazonlar da önemli farmakolojik aktiviteleri olan bir gruptur. Bu çalışma kapsamında da yeni antikanser ajanlara olan ihtiyaçtan yola çıkılarak 8 adet yeni benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Bileşikler 6. konumlarından hidrazon grubu sübstitüe olacak şekilde tasarlanmışlardır. Bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS ile doğrulanmıştır. Bileşiklerin sitotoksik etkileri çeşitli hücre hatları kullanılarak araştırılmıştır.

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından BGT-2024-2359 Numaralı Büyük Ölçekli Genel Amaçlı Proje türünde teknik ve maddi desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı birime teşekkür ederiz.

Kaynakça

[1] Baz, Y.; Akgün, E.; Yılmaz Cankılıç, M.; Osmaniye, D.; & Yurttaş, L. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2025, 200(10), 763-772.
[2] Hidir, A.; Osmaniye, D.; Saglik Ozkan, B.N.; Levent, S.; Kaplancikli, Z.A.; Ozkay, Y. ACS Omega 2025, 10(51), 63276-63292.
[3] Osmaniye, D.; Ali, S.J.H.; Çelikateş, B.K.; Ilgın, S.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A. Journal of Molecular Structure 2024, 1316, 139012.
[4] Halimi Syla, G.; Osmaniye, D.; Korkut Çelikateş, B.; Ozkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A. ACS Omega 2025, 10(32), 36134-36153.

SYNTHESIS AND *IN SILICO* AND *IN VITRO* EVALUATION OF SOME THIADIAZOLE-CONTAINING DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTIMICROBIAL AGENTS

İrem Özmen[a], Asaf Evrim Evren[b], Leyla Yurttaş[b], Ülküye Dudu Gül[c]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Graduate School, Anadolu University, Eskişehir, Türkiye*

[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Türkiye*

[c]*Department of Bioengineering, Faculty of Engineering, Bilecik Şeyh Edebali University, Bilecik, Türkiye*

iremozmen@anadolu.edu.tr

Bacterial and fungal infections have become an important health problem worldwide, causing mortality and morbidity due to increasing antimicrobial resistance, lack of response to existing drugs, and consequently, treatment ineffectiveness [1,2]. The low incidence of fungal infections, the fact that the eukaryotic structures of fungi make the investigation of antifungal targets difficult, and the decreasing number of existing therapeutic agents against which resistance has not developed have necessitated the investigation and synthesis of new effective compounds [3]. The 1,3,4-thiadiazole ring, which has a broad spectrum of activity and has been reported to exhibit prominent and potent antimicrobial and antifungal activity, holds promise for the discovery of new potential antibacterial agents due to its susceptibility to different modifications and interactions [4]. In this study, based on the known effects of the thiadiazole ring, 6 new 2-{[5-(4-chloroanilino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]sulfanyl}-*N*-(4,5-disubstituted thiazol-2-yl)acetamide derivatives (4a-4f) were obtained from 4-chlorophenyl isothiocyanate through a four-step synthesis procedure involving nucleophilic addition, dithiocarbazate formation with CS_2, cyclization, and S-alkylation reactions, respectively, and it was aimed to provide a solution to the problems encountered during treatment. The structures of the obtained derivatives were confirmed using different spectroscopic methods, and their antimicrobial activity profiles were evaluated by *in vitro* enzyme assays and *in silico* studies. As a result, the obtained compounds were found to exhibit promising antimicrobial activity. Molecular docking and ADME evaluations are warranted for the most promising compounds.

References

[1] Levent, S.; Kaya Çavuşoğlu, B.; Sağlık, B.N.; Osmaniye, D.; Acar Çevik, U.; Atlı, Ö.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A. Molecules 2017, 22(11), 2004.
[2] Yadav, K.; Kumar, M.; Nehra, B.; Rani, P.; Bharti, B. Chemical Papers 2026.
[3] Karaburun, A.Ç.; Acar Çevik, U.; Osmaniye, D.; Sağlık, B.N.; Kaya Çavuşoğlu, B.; Levent, S.; Özkay, Y.; Koparal, A.S.; Behçet, M.; Kaplancıklı, Z.A. Molecules 2018, 23(12), 3129.
[4] Aljohani, A.K.B. Arabian Journal of Chemistry 2026, 19(8), 5912025.

İBANDRONAT-CU(II) KOMPLEKSLEŞMESİNE DAYANAN UV-VİS SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ İÇİN KOMPLEKS OLUŞUM ŞARTLARININ ARAŞTIRILMASI

Erdal Dinç[a], Murat Üye[a,b], Asiye Üçer[a,c],

[a]*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Bölümü, 06560 Yenimahalle, Ankara, Türkiye,*

[b]*Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, 06110 Dışkapı, Ankara,*

[c]*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Bölümü, 06010 Etlik, Keçiören, Ankara, Türkiye.*

mrtuye@ankara.edu.tr

Bifosfonatlar, kemik mineraline yüksek afiniteleri ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmeleri nedeniyle başta osteoporoz olmak üzere Paget hastalığı, kemik metastazları ve maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi çeşitli kemik hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır [1]. Bu ilaçların farmasötik preparatlardaki ve biyolojik örneklerdeki kantitatif tayini, yüksek polariteleri ve düşük absorbans sinyalleri vermesi nedeniyle analitik açıdan güçlük oluşturmaktadır. Günümüzde ibandronat analizinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi, iyon kromatografisi ve kapiler elektroforez gibi yüksek duyarlılığa sahip yöntemler kullanılmakla birlikte, bu teknikler pahalı cihaz altyapısı, karmaşık örnek hazırlama basamakları ve deneyimli personel gerektirmektedir. Bu nedenle, rutin kalite kontrol analizlerinde uygulanabilecek, hızlı, ekonomik ve güvenilir alternatif yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, ibandronat-Cu (II) kompleksi esas alınarak UV-görünür bölge spektrofotometrik tayinine yönelik bir ön yöntem geliştirme çalışması yapılmıştır. Kompleks oluşumunu etkileyen deneysel parametreler incelenmiş, optimum pH koşulları belirlenmiş ve farklı çözücü sistemleri değerlendirilmiştir. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda kompleks oluşumu için en uygun ortamın sulu ortam olduğu belirlenmiştir. Bu sunumun konusu, ibandronat-Cu (II) kompleksinin oluşum stokiyometrisinin belirlenmesi mol oranı yöntemi ve Job yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Spektrofotometrik ölçümler ile elde edilen sonuçlardan her iki yaklaşımın, ibandronat-Cu (II) kompleksinin oluşumu 1:1 oranında olduğu ve oluşan kompleksin kararlı olduğu bulunmuştur. Elde edilen bulgular, ibandronat-Cu (II) kompleksleşmesine dayalı olarak ibandronatın miktar tayini için geliştirilecek UV spektrofotometrik yönteminin uygulanmasındaki en önemli deneysel şartlar belirlenmiştir. İzleyen çalışmalarda yöntem, kalibrasyon, validasyon ve gerçek numunelere uygulamarı gerçekleştirilecektir. Böylece ibandronat içeren farmasötik preparatların kalite kontrol ve rutin analizleri için basit, hızlı ve düşük maliyetli bir spektrofotometrik yöntemin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Bu araştırma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Ofisi tarafından **TDK-2024-3421** proje numarası kapsamında desteklenmiştir.

Kaynakça

[1] Mary, A.; Reddy, S.G.; Kumar, B.S.; Pavithran, R.K.P. & Kugabalasooriar, S. Critical Reviews in Analytical Chemistry 2025, 56(6), 1758-1767.

COMPARISON OF MANUAL AND AUTOMATED SAMPLE PREPARATION FOR LC–MS/MS DETERMINATION OF METFORMIN ACCORDING TO ICH M10

Elif Başak Tunçer, İsmail Üstünel, Berrak Güney, Nesrin Yüzüak Okatan, Onursal Sağlam

Department of Bioanalytical Laboratory, Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center, 06750, Ankara, Türkiye

btuncer@novagenix.com

Reliable and reproducible sample preparation is essential for accurate LC–MS/MS bioanalysis. In this study, metformin in human plasma was selected as a model analyte to compare conventional manual and Andrew Alliance–automated sample preparation workflows. The study aimed to evaluate the analytical performance, reproducibility, accuracy, precision, and workflow efficiency of both approaches in accordance with the ICH M10 guideline. Metformin and the isotopically labelled internal standard, metformin-D6, were prepared as stock solutions in methanol. Calibration standards and quality control samples were prepared in human plasma using either manual pipetting or the Andrew+ pipetting robot controlled by the OneLab software platform. The automated system standardized liquid-handling steps and minimized operator intervention. Samples were analyzed using an LC–MS/MS system with a GL Sciences Inertsil HILIC HP column. The chromatographic run time was 3 min, with a 5 µL injection volume and a flow rate of 1 mL/min. The monitored MRM transitions were 130.10→71.05 for metformin and 136.10→77.10 for metformin-D6. Method validation was performed according to ICH M10 requirements using three independent validation batches. Both manual and automated workflows demonstrated comparable analytical performance and fulfilled the applicable acceptance criteria for accuracy and precision. The automated workflow reduced operator-dependent variability, minimized pipetting errors, and decreased hands-on time while maintaining analytical reliability. These findings demonstrate that Andrew Alliance automation can provide a standardized and reproducible alternative to manual sample preparation and may be suitable for routine and high-throughput bioanalytical laboratories.

Acknowledgements: The authors acknowledge Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center for providing the laboratory facilities and technical support for this study.

References

[1] EMA. ICH M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. European Medicines Agency.
[2] Andrew Alliance. Andrew+ Automated Pipetting Robot and OneLab Software Platform.
[3] Novagenix Bioanalytical Drug R&D Center. Internal method validation data for metformin LC–MS/MS analysis.

DPP-4 İNHİBİTÖRÜ İÇEREN FARMASÖTİK FORMÜLASYONLARDA N-NİTROSO SAFSIZLIĞININ (NTTP) TAYİNİ İÇİN HASSAS LC-MS/MS YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ VE VALİDASYONU

Hande Yoldaş, Bengi Uslu

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı 06560 Tandoğan Ankara

hande.yoldas19@gmail.com

Tip-2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan peptidomimetik olmayan bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörünün sentetik süreçleri ve depolama şartlarında etken maddeden türeyen, etken maddeyle ilişkili nitrozamin safsızlıkları (Nitrosamine Drug Substance Related Impurities, NDSRI) grubundaki 7-nitroso-3-(triflorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin (NTTP) safsızlığı, yüksek karsinojenik ve genotoksik potansiyeli nedeniyle kritik bir ilaç güvenliği problemidir. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından NTTP için kabul edilebilir günlük alım limiti (AI) 100 ng/gün (CPCA Kategori 2; 100 mg/gün maksimum günlük doz üzerinden 1,0 ppm) olarak belirlenmiştir [1].

Bu çalışmanın amacı, DPP-4 inhibitörü etken maddesi ve tablet formülasyonlarında NTTP safsızlığının yüksek hassasiyetle tayini için LC-MS/MS yönteminin geliştirilmesi ve ICH Q2(R2) kılavuzuna göre valide edilmesidir [2,3]. Analizler, Ultra Performans Sıvı Kromatografisi ve APCI (+) iyonlaşma modlu Üçlü Kuadrupol Kütle Spektrometresi sisteminde gerçekleştirilmiştir. NTTP için kantitasyonda m/z 222,10 → 192,10 (quantifier) geçişi, nitel doğrulamada ise m/z 222,10 → 165,10 ve m/z 222,10 → 42,10 (qualifier) MRM geçişleri izlenmiştir (Cone: 25 V, Çarpışma Enerjisi: 10–15 eV).

- **Kolon:** Inertsil ODS-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm), 50 °C
- **Mobil Faz:** Faz A: Suda %0,1 formik asit, Faz B: Asetonitril (Akış hızı: 1,0 mL/dk)
- **Enjeksiyon Hacmi ve Numune Sıcaklığı:** 30 µL, Numune tablası: 10 °C (Analiz süresi: 10 dk)
- **MS Kaynak Koşulları:** Desolvasyon gaz akışı: 1000 L/saat, Cone gaz akışı: 100 L/saat, Kaynak sıcaklığı: 150 °C

Validasyon Parametresi	Sonuçlar
MRM İyon Geçişi (m/z)	222,10 → 192,10 (quantifier); 222,10 → 165,10 ve 222,10 → 42,10 (qualifier)
Seçicilik	NTTP'nin alıkonma zamanında girişim yapan başka bir pik gözlenmemiştir.
Doğrusallık	2–40 ppb aralığında r ve r^2 değerleri 0,99'dur.
Tekrarlanabilirlik	Limit konsantrasyonunda (20 ppb) RSD: %0,711 LOQ konsantrasyonunda (2 ppb) RSD: %2,62
Sağlamlık	Yöntem parametrelerindeki küçük değişikliklerden sonra pik alanlarında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.
Ara kesinlik	12 spike numunenin ortalama sonucu: 1,04 ppm 12 spike numunenin RSD değeri: %9,40

Geliştirilen LC-MS/MS yöntemi; APCI iyonlaşma kaynağının sağladığı yüksek hassasiyet, *in-source nitrosation* riskini azaltma avantajı ve kısa analiz süresi ile DPP-4 inhibitörü etken maddesi ve bitmiş ürünlerinde NTTP safsızlığının rutin kalite kontrol analizlerinde güvenle kullanılabilir niteliktedir.

Kaynakça

[1] EMA/409815/2020. Questions and answers on nitrosamine impurities in human medicinal products; Appendix 1: Acceptable intakes established for N-nitrosamines (EMA/154403/2024).
[2] Chittireddy, H.N.P.R.; Kumar, J.V.S.; Bhimireddy, A et al. Molecules 2022, 27(23), 8581
[3] EMA/CHMP/ICH/82072/2006. ICH Q2(R2) Guideline on validation of analytical procedures, Step 5 (2023).

DESIGN, SYNTHESIS, AND EVALUATION OF THE CYTOTOXIC ACTIVITY OF A SERIES OF AMINO ACID DERIVATIVES

Sema Yılmaz Adın[a], Guliz Armagan[b], Ozlem Akgul[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, İzmir, Turkey*

[b]*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, İzmir, Turkey*

semaylmaz0@gmail.com

Cancer remains a major global public health challenge due to its high incidence, morbidity, and mortality. Despite the availability of numerous anticancer agents in clinical practice, the limited selectivity of many current therapies can lead to substantial toxicity in healthy tissues, while the emergence of drug resistance in tumor cells often compromises long-term therapeutic efficacy. Consequently, the discovery and development of novel anticancer agents with enhanced efficacy, improved safety profiles, and greater selectivity for cancer cells continue to represent a major priority in modern drug discovery [1].

The urea functional group is a widely employed structural motif in drug design studies. Its capacity to function as both a hydrogen-bond donor and acceptor enables the formation of favorable and stable interactions with biological targets [2]. Building on previous reports describing the biological and anticancer-related properties of taurine, as well as our earlier studies on taurine-based derivatives, a series of novel taurine-containing urea derivatives was designed in the present study. The aim was to explore the contribution of structural modifications to cytotoxic activity and to establish preliminary structure–activity relationships within this compound series.

The final compounds were obtained through a five-step synthetic route [3]. The chemical structures of the synthesized compounds were characterized by ^{1}H NMR and FT-IR spectroscopy, and their purity was assessed by high-resolution mass spectrometry (HR-MS). The cytotoxic activities of the compounds were evaluated using the MTS/PMS assay against MDA-MB-231, PANC-1, SH-SY5Y, as well as the non-tumorigenic MCF10A cell line. Selectivity indices were subsequently calculated based on the corresponding IC_{50} values.

Among the tested cancer cell lines, the most pronounced cytotoxic effect was observed in PANC-1 cells, where compound **2** showed the highest potency with an IC_{50} value of 2.33 µM. Compound **3** was the most active derivative against MDA-MB-231 cells (IC_{50} = 22.1 µM), while compound **2** displayed the greatest cytotoxic activity against SH-SY5Y cells, with an IC_{50} value of 12.25 µM. In addition, compound **2** showed the most favorable selectivity profile relative to healthy MCF10A cells, with a selectivity index of 4.18. The obtained findings demonstrated that the synthesized urea-functionalized taurinamide derivatives possess significant cytotoxic activity, particularly against the PANC-1 pancreatic cancer cell line, indicating their potential as promising anticancer agents.

This study was supported by research grants from Ege University Scientific Research Projects Coordination Unit [Project number: 32357].

References

[1] Siegel, R.L.; Kratzer, T.B.; Giaquinto, A.N.; Sung, H.; Jemal, A. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2025, 75(1), 10-45.
[2] Ghosh, A.K.; Brindisi, M. Journal of Medicinal Chemistry 2020, 63(6), 2751-2788.
[3] Akgul, O.; Singh, S.; Andring, J.T.; McKenna, R.; Selleri, S.; Carta, F.; Angeli, A.; Supuran, C.T. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 212, 113035.

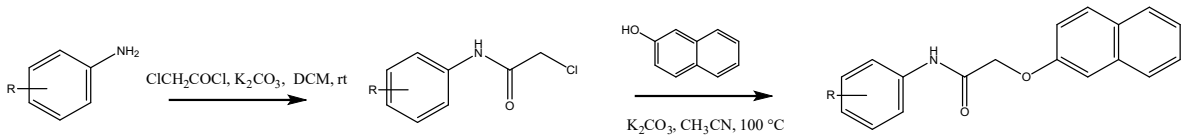
SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF THE CYTOTOXIC ACTIVITY OF NOVEL 2-(NAPHTHALEN-2-YLOXY)-*N*-(SUBSTITUTED PHENYL)ACETAMIDE DERIVATIVES

Merve Öykü Eytemiş[a], Petek Nur Abiz[b], İrem Durmaz Şahin[c], Mine Yarım[b]

[a]*Institute of Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Turkey*
[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey*
[b]*School of Medicine, Koc University, Istanbul, Turkey*

merve.eytemis@medipol.edu.tr, petek.abiz@medipol.edu.tr

The rational design and biological evaluation of structurally modified small molecules constitute a cornerstone strategy in the identification of new bioactive agents Naphthalene-containing scaffolds have garnered attention as promising chemotypes [1]. The 2-(naphthalen-2-yloxy)acetamide scaffold, in particular, has been evaluated for its cytotoxic potential, supporting the biological relevance of this framework [2]. Building on these precedents, the present study reports the synthesis, spectroscopic characterization, and cytotoxic evaluation of a series of nine 2-(naphthalen-2-yloxy)-*N*-(substituted phenyl)acetamide derivatives.



R = 3,5-CF_3 , 2-C_2H_5 , 4-CF_3 , 4-Br , 2,4-F , 2,5-OCH_3 , 2,6-C_2H_5 , 2,5-F , 4-Cl

The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated using infrared (IR) spectroscopy, ^{1}H nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry (MS).

The cytotoxic activities of the synthesized compounds were assessed against high-grade serous ovarian cancer and hepatocellular carcinoma cell lines using the Sulforhodamine B (SRB) assay [3]. The non-tumorigenic MCF-12A human mammary epithelial cell line was included as a non-cancerous control to evaluate the selectivity of the compounds toward tumor cells. Cells were exposed to the test compounds at concentrations ranging from 0.19 to 100 µM for 72 h, with DMSO-treated cells serving as the control. Following the treatment period, cells were fixed and stained with SRB, and the absorbance was subsequently measured at 564 nm. Cell viability was calculated by expressing the absorbance of compound-treated cells as a percentage of that measured for the corresponding DMSO-treated control cells.

References

[1] Ravichandiran, P.; Martyna, A.; Kochanowicz, E.; Maroli, N.; Kubiński, K.; Masłyk, M.; Boguszewska-Czubara, A.; Ramesh, T. ChemMedChem 2024, 19(24), e202400495.
[2] Martinez-Nava, C.; Perez-Gonzalez, C.; Zavala-Sanchez, M.A.; Perez-Montiel, E.C.; Lopez-Munoz, F.J.; Mendez-Cuesta, C.A. Medicinal Chemistry 2025, 21(3), 239-249.
[3] Vichai, V.; Kirtikara, K. Nature Protocols 2006, 1(3), 1112-1116.

4-METİLPİRAZOL OKSİM ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE GLİOMA HÜCRELERİ ÜZERİNE AKTİVİTESİNİN *İN VİTRO* VE *İN SİLİKO* YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Gül[a], Mehmet Abdullah Alagöz[a], Ceylan Hepokur[b], Öztekin Algül[c,d]

[a]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye;*

[b]*Biyokimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye;*

[c]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye;*

[d]*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan, Türkiye*

merve.gul@inonu.edu.tr

Glioma, kan-beyin bariyeri (KBB) nedeniyle kemoterapötik ilaçların ulaşımının kısıtlı olduğu, agresif seyirli bir beyin tümörüdür [1,2]. Bu çalışmada, KBB geçirgenliğini artırmak ve glioma hücrelerine karşı sitotoksik etkiyi iyileştirmek amacıyla, oksim eter köprüsü içeren yeni 1-aril-2-(4-metilpirazol-1-il)etanon oksim türevlerinin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivitesinin araştırılması hedeflenmiştir.

Rasyonel ilaç tasarımı yaklaşımıyla, lipofilik 4-klorofenil grubu, biyoaktiviteyi artırıcı 4-metilpirazol halkası ve KBB penetrasyonunu kolaylaştırıcı oksim eter fonksiyonel grubu birleştirilerek moleküler çatı oluşturulmuştur. Oksim eter kısmına farklı alkil ve sikloalkil grupları (*n*-hekzil, izopropil, izobütil, izopentil, siklopentil, metilsiklohekzil) eklenerek altı özgün bileşik (**1-6**) sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, HRMS) aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkileri, C6 glioma kanser hücre hattı ve SH-SY5Y sağlıklı nöronal referans hücre hattında MTT testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, CDK6 enzimi üzerindeki potansiyel etkileri moleküler docking ve 250 ns'lik moleküler dinamik simülasyonları ile *in siliko* olarak incelenmiştir.

İn vitro sonuçlar, siklopentil sübstitüenti taşıyan bileşik **5**'in C6 hücre hattında en güçlü antiproliferatif aktiviteyi sergilediğini (IC_{50}: 31,23 µM) ve referans ilaç doksorubisine (IC_{50}: 58,43 µM) kıyasla yaklaşık 2 kat daha etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bileşik **5**'in seçicilik indeksi (SI: 9,02) referans ilaca (SI: 2,39) göre oldukça yüksek bulunmuş, sağlıklı hücrelere karşı daha az toksik olduğu belirlenmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları, oksim eter grubunda siklik grupların bulunduğu bileşiklerde (**5** ve **6**) aktivitenin arttığını, dallanmış açık zincirli gruplarda (**2**, **3** ve **4**) ise azaldığını ortaya koymuştur. *İn siliko* hesaplamalar, bileşik **5**'in CDK6 ATP bağlanma bölgesine, palbosiklib ile benzer hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimlerle yerleştiğini ve MD simülasyonları boyunca kararlı bir konformasyon sergilediğini göstermiştir. Elde edilen veriler, özellikle bileşik **5**'in, glioma tedavisi için umut verici bir öncü molekül olduğunu ve CDK6 inhibisyonu üzerinden etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, oksim eter türevlerinin beyin tümörlerine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarında değerli bir iskelet olduğunu desteklemektedir.

Kaynakça

[1] Louis, D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G. et al. Acta Neuropathologica 2016, 131(6), 803-820.
[2] Lockman, P.R.; Mittapalli, R.K.; Taskar, K.S. et al. Clinical Cancer Research 2010, 16(23), 5664-5678.
[3] Kumar, R.; Sharma, R.; Sharma, D.K. Current Topics in Medicinal Chemistry 2023, 23(21), 2097-2115.
[4] Bayliss, T.; Robinson, D.A.; Smith, V.C. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2017, 60(23), 9790-9806.

DESIGN, SYNTHESIS, AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF NOVEL HYDROXYLATED THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES

Nursena Şekercioğlu[a], Zafer Bulut[a,b], Emine Elçin Oruç-Emre[b], Ayşegül Karaküçük-İyidoğan[b]

[a]*Department of Chemistry, Graduate School of Natural & Applied Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[b]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

nursenasekercioglu@gmail.com

Thiosemicarbazones exhibit various pharmacological activities depending on the structure of the carbonyl group used for condensation and the substituents it contains, as well as on the thiosemicarbazides from which they are derived. The presence of heteroatoms, particularly nitrogen and sulfur, together with the azomethine moiety in thiosemicarbazone structures, provides potential sites for interactions with amino acid residues within enzyme active sites, thereby contributing to their diverse biological activities [1]. Furthermore, because they exhibit inhibitory effects on many pathways associated with cancer, they are known to demonstrate broad-spectrum anticancer activity against numerous cancer types, particularly lung, breast, liver, prostate, and pancreatic cancers [2]. Structure-based molecular design was employed to develop novel hydroxylated thiosemicarbazone derivatives with potential anticancer activity. Thiosemicarbazones are versatile bioactive scaffolds whose biological properties can be modulated through structural modifications of the carbonyl and thiosemicarbazide-derived moieties. Accordingly, a series of ten novel hydroxylated thiosemicarbazone derivatives was synthesized through the condensation of 4-hydroxyacetophenone with appropriately substituted thiosemicarbazide derivatives. The synthesized compounds were structurally characterized using spectroscopic methods, and the obtained analytical data were evaluated to confirm their proposed molecular structures and the successful formation of the thiosemicarbazone framework.

Kaynakça

[1] Taşdemir, D.; Karaküçük-İyidoğan, A.; Ulaşlı, M.; Taşkın-Tok, T.; Oruç-Emre, E.E.; Bayram, H. Chirality 2015, 27, 177-188.
[2] Bozgeyik, E.; Taşdemir-Kahraman, D.; Arman, K.; Bozgeyik, İ.; Karaküçük-İyidoğan, A.; Çakmak, E.A. Gene Reports, 2020, 18, 100578.

SYNTHESIS, *IN VITRO* EVALUATION, AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF NOVEL CHALCONES CARRYING SULFONATE GROUPS AS POTENTIAL PTP-1B INHIBITORS

Müzeyyen Aka[a], Zafer Bulut[a], Bedriye Seda Kurşun Aktar[b], Emine Elçin Oruç-Emre[a], Demet Taşdemir[c], Dilara Külekçi[d], Gizem Tatar Yılmaz[d,e], Ayşegül İyidoğan[a]

[a]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

[b]*Department of Engineering Basic Sciences, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye.*

[c]*Respiratory Diseases and Respiratory Surgery Research and Practice Center, Gaziantep University, Gaziantep, Türkiye*

[d]*Institute of Health Sciences, Department of Bioinformatics, Karadeniz Technical University, 61080, Trabzon, Türkiye*

[e]*Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye*

akaesra321@gmail.com

Diabetes is a metabolic disease that is becoming widespread globally, resulting from impaired insulin production and/or insulin's biological effects, leading to a chronic increase in glucose homeostasis and blood glucose levels. Globally, diabetes is the 8th leading cause of disease burden and is expected to become the 2nd leading cause by 2050. It is estimated that 589 million adults aged 20-79 worldwide have diabetes. This number is projected to rise to 852.5 million by 2050. The increasing number of diabetic patients necessitates the design of new drug candidates. Therefore, in this study, chalcone derivatives, which are quite rich in terms of pharmacological activity, were investigated. The sulfonatedchalcones were obtained by reacting the (*E*)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones with various substituted sulfonyl chlorides. The structures of the synthesized molecules were elucidated by elemental analysis, FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and LC-MS. The *in vitro* inhibition potential of the synthesized compounds against the PTP-1B enzyme was evaluated. The drug properties of the compounds were determined by molecular docking studies and SwissADME analyses.

This study was supported by the Scientific and Technological ResearchCouncil of Turkey (TUBITAK) under Grant Number **123Z714**.

References

[1] Kursun Aktar, B.S. et al. ACS Omega 2025, 10(9), 9368-9380.
[2]IDF Diabetes Atlas | Global Diabetes Data & Statistics.

DESIGN, SYNTHESIS, AND ANTIMICROBIAL EVALUATION OF 2-AMINOETHYLMORPHOLINE-DERIVED THIOUREAS AND 1,3-THIAZOLIDINE-4,5-DIONE DERIVATIVES

Refiye Eda Bulut[a], İbrahim Halil Kiliç[b], Ayşegül KARAKÜÇÜK-İyidoğan[c], Emine Elçin ORUÇ-Emre[c], Aycan Yiğit Çinar[a]

[a]*Department of Food Engineering, Facultyof Engineering and Natural Sciences, Bursa Technical University, Bursa, Turkey*

[b]*Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye*

[c]*Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Türkiye.*

eda.goc@btu.edu.tr

Thiourea derivatives have attracted considerable attention in medicinal chemistry due to their versatile chemical properties and broad spectrum of biological activities, particularly their promising antimicrobial potential [1]. Novel thiourea derivatives and their cyclization products derived from 2-aminoethylmorpholine were designed, synthesized, structurally characterized, and evaluated for their antimicrobial activities. The study focused on the development of structurally diverse compounds combining a morpholine-containing moiety with thiourea and 1,3-thiazolidine-4,5-dione pharmacophores [2,3]. A total of 22 compounds, comprising 11 thiourea derivatives and 11 corresponding 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives, were synthesized. The thiourea derivatives were obtained through the reaction of 2-aminoethylmorpholine with appropriately substituted isothiocyanates. Subsequent cyclization of the thiourea derivatives with oxalyl chloride afforded the corresponding 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives. The structures of the synthesized compounds were elucidated using Fourier-transform infrared (FT-IR), ^{1}H NMR, and ^{13}C NMR spectroscopy, together with elemental analysis. Their antimicrobial activities were investigated against four bacterial strains, namely *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*. Comparative evaluation of the synthesized compounds provided insights into the effects of structural modification and cyclization on antimicrobial activity. The obtained findings also enabled preliminary structure–activity relationship evaluations between the thiourea derivatives and their corresponding cyclic products. Overall, 2-aminoethylmorpholine-based thiourea and 1,3-thiazolidine-4,5-dione derivatives represent promising scaffolds for further development and optimization of novel antimicrobial agents.

Kaynakça

[1] Khan, A.; Dawar, P.; De, S. Bioorganic Chemistry 2025, 158, 108319.
[2] Bulut, Z.; Karaküçük-Iyidoğan, A.; Bilge, M.; Sicak, Y.; Turgut-Solak, Z.D.; Oruç-Emre, E.E. Archiv der Pharmazie 2025, 358(10), e70124.
[3] Evyapan, S.; Oruç-Emre, E.E.; Sıcak, Y.; Karaküçük-İyidoğan, A.; Yılmaz, G.T.; Öztürk, M. Chemistry & Biodiversity 2023, 20(8), e202300626.

IN VITRO ANTIMICROBIAL SCREENING OF A NOVEL SERIES OF IMIDAZOLE- AND PYRAZOLE-BEARING OXIME ETHERS AGAINST BACTERIA, CANDIDA SPECIES AND DERMATOPHYTES

Melizsa Melizsa[a], Zeynep Özdemir[a], Ade Arsianti[b], Simone Carradori[c], Paola Angelini[d]

[a]*Inonu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 44280 Battalgazi, Malatya, Türkiye*

[b]*University of Indonesia, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry, Jakarta, Indonesia*

[c]*University of Chieti-Pescara, Department of Pharmacy, Cheiti, Italy*

[d]*University of Perugia, Department of Chemistry, Biology and Biotechnology, Perugia, Italia*

38242501003@ogr.inonu.edu.tr

Azole antifungals remain the most widely used agents against fungal infections, yet their clinical value is increasingly limited by resistance arising from ERG11 mutations, target overexpression and efflux pump activity. Structural diversification around the azole pharmacophore therefore remains a rational strategy for restoring activity [1,2]. In our previous work, a series of fifteen novel oxime ether derivatives (M1–M15) bearing imidazole or pyrazole head groups was synthesized and characterized by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and HRMS, and the solid-state structure of M15 was established by single-crystal X-ray diffraction [3]. The present study reports the complete in vitro biological profile of this series.

All compounds were screened by broth microdilution according to CLSI protocols against three bacterial strains (Escherichia coli, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus), three yeasts (Candida tropicalis, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) and three dermatophytes (*Trichophyton mentagrophytes*, *Arthroderma quadrifidum*, *Arthroderma gypseum*), with ciprofloxacin, fluconazole and griseofulvin as reference agents.

Activity increased markedly with replacement of the pyrazole head group by imidazole and with increasing steric bulk of the *O*-alkyl substituent. Compound M10, combining a 4-fluorophenyl ring, an imidazole ring and a cyclohexylmethyl ether, emerged as the most promising derivative. It inhibited all nine test organisms at 1.30–5.34 μg mL^{-1} and was the only analogue to retain uniformly low MIC values across Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria, yeasts and dermatophytes. M15 was the most potent antibacterial derivative (*B. subtilis*, 0.65 μg mL^{-1}; *S. aureus*, 1.30 μg mL^{-1}) and exceeded griseofulvin against *T. mentagrophytes* (1.30 versus 2.52 μg mL^{-1}), while M8 was approximately threefold more potent than fluconazole against *C. parapsilosis* (1.04 μg mL^{-1}). Replacement of the 4-fluoro substituent by 4-trifluoromethyl consistently shifted the profile towards Gram-positive bacteria and *C. tropicalis*.

The authors acknowledge the support of Inonu University Scientific Research Projects Unit with project number TYL-4415.

References

[1] Ahmed, M.Z.; Rao, T.; Saeed, A.; Mutahir, Z.; Hameed, S.; Inayat, S.; Shahzad, H.; Ullah, N.; Abaid-Ullah, M.; Ibrahim, M.; Munir, S.; Javed, A.; Khan, J.; Khalid, M.; Ahmed, S. In Biochemistry of Drug Resistance 2021, 143-165.

[2] Bongomin, F.; Gago, S.; Oladele, R.; Denning, D. Journal of Fungi 2017, 3(4), 57.

[3] Melizsa, M. Yeni Antifungal Oksim Eter Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve İn vitro Aktivite Çalışmaları. İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2026.

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DPPH RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF NOVEL SCHIFF BASE DERIVATIVES

Şevval Eryılmaz[a], Şevval Ruken Baltacı[a, b], Fatih Tok[c], Bedia Kaymakçıoğlu[a]

[a]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Biruni University, İstanbul, Türkiye*
[b]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir, Türkiye*
[c]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Marmara University, İstanbul, Türkiye*

sbaltaci@biruni.edu.tr

Schiff bases are an important class of organic compounds characterised by an azomethine group (-C=N-) and are commonly synthesized through condensation reactions between primary amines and carbonyl compounds [1]. Due to their structural diversity and broad spectrum of biological activities, including antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant and anticancer effects, Schiff base derivatives have attracted considerable attention in the field of medicinal chemistry [1,2]. Consequently, designing and synthesising novel Schiff base derivatives has emerged as a promising approach for developing biologically active compounds.

In this study, eight Schiff base derivatives were synthesised through the condensation of 2-[4-(4-formylphenyl)piperazin-1-yl]benzonitrile with selected aromatic amines. The resulting compounds were characterised using spectroscopic techniques. Their free radical scavenging potential was evaluated by determining their DPPH radical scavenging activity. The findings provide preliminary insights into the radical scavenging properties of these derivatives and how structural modifications may influence their activity. Overall, this study establishes a foundation for future investigation of the biological potential of the synthesised Schiff base derivatives.

The authors would like to thank Research Assistant Fatmanur Gürbüzkol Yılmaz for her valuable contribution to the DPPH radical scavenging activity studies.

Kaynakça

[1] Mushtaq, I.; Ahmad, M.; Saleem, M.; Ahmed, A. Future Journal of Pharmaceutical Sciences 2024, 10(16), 1-12.
[2] Thakur, S.; Jaryal, A.; Bhalla, A. Results in Chemistry 2024, 7, 101350.

YENİ TİYAZOL-PİPERAZİN HİBRİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Burak Kırılmaz[a,b], Leyla Paşayeva Fatullayev[c], Ammar Bahru Mohammed[b], Hanifa Fatullayev[b]

[a]*Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya ABD., Kayseri, Türkiye*

[b]*Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD., Kayseri, Türkiye*

[c]*Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD., Kayseri, Türkiye*

burakkirilmaz@erciyes.edu.tr

Bu çalışmada, Alzheimer hastalığı (AH) tedavisine yönelik potansiyel kolinesteraz inhibitörleri olarak tasarlanan, tiyazol ve piperazin farmakoforlarını içeren 16 özgün hibrit bileşiğin (**7a–7p**) sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır [1]. Sentez üç basamakta gerçekleştirilmiş olup; 4-sübstitüe benzoik asit türevlerinin tiyonil klorür ile aktivasyonu, 2-amino-5-bromotiyazol ile piperazin bileşenlerinin kuplajı ve amid bağının oluşturulması yoluyla bileşikler %59–89 verimle elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi ile aydınlatılmıştır. Karakteristik amid NH sinyalinin δ 12.18–12.58 ppm, tiyazol C4-H sinyalinin ise δ 6.80–6.84 ppm aralığında gözlenmesi hedeflenen hibrit iskeletin başarıyla sentezlendiğini göstermiştir.

Biyolojik aktivite çalışmalarında Ellman yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen inhibisyon taramasında **7d** en güçlü asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü (IC_{50} = 83.093 ± 2.793 µg/mL) olarak belirlenmiştir [2]. **7o** ise en güçlü bütirilkolinesteraz (BChE) inhibitörü (IC_{50} = 15.925 ± 1.620 µg/mL) olarak öne çıkmış olup referans ilaç donepezili (IC_{50} = 22.338 ± 1.904 µg/mL) geride bırakmıştır. Enzim kinetiği çalışmalarında elde edilen Lineweaver-Burk grafikleri, bileşiklerin yarışmasız (non-kompetitif) inhibisyon mekanizması sergilediğini desteklemiştir.

Bilgisayar destekli çalışmalar kapsamında tüm bileşikler için moleküler kenetlenme analizleri yapılmış olup uygun pozu gösteren bileşikler moleküler dinamik simülasyonuna tabi tutulmuştur. 100 ns MD simülasyonları ile protein-ligand komplekslerinin (RMSD ve RMSF analizleri) kararlı olduğu kanıtlanmıştır [3]. ADMET değerlendirmelerinde bileşiklerin Lipinski kurallarına uyduğu ve **7a–7e** serisinin kan-beyin bariyerini (KBB) geçme kapasitesine sahip olduğu öngörülmüştür. Sonuç olarak, geliştirilen tiyazol-piperazin hibritleri AH tedavisi için değerli 'öncü bileşik' adaylarıdır.

Bu tez çalışması, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TYL-2025-14441 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynakça

[1] Abdollahi, Z.; Nejabat, M.; Abnous, K.; Hadizadeh, F. Research in Pharmaceutical Sciences 2024, 19, 1-12.
[2] Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V. Jr.; Featherstone, R. M. Biochemical Pharmacology 1961, 7(2), 88-95.
[3] Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. SoftwareX 2015, 1, 19-2

KATILIMCI LİSTESİ / LIST OF PARTICIPANTS

1	PROF. DR. ALİ ALAGÖZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
2	PROF. DR. ALİ HAKAN GÖKER	Ankara Üniversitesi
3	PROF. DR. AYLA BALKAN	Bahçeşehir Kıbrıs Üniversitesi
4	PROF. DR. AYŞEGÜL İYİDOĞAN	Gaziantep Üniversitesi
5	PROF. DR. BEDİA KAYMAKÇIOĞLU	Biruni Üniversitesi
6	PROF. DR. BURCU ÇALIŞKAN	Gazi Üniversitesi
7	PROF. DR. EMİNE ELÇİN EMRE	Gaziantep Üniversitesi
8	PROF. DR. ERDEN BANOĞLU	Gazi Üniversitesi
9	PROF. DR. FATİH ALTUN	Erciyes Üniversitesi
10	PROF. DR. GÜLGÜN AYHAN-KILCIGİL	Ankara Üniversitesi
11	PROF. DR. GÜNİZ Ş. KÜÇÜKGÜZEL	Fenerbahçe Üniversitesi
12	PROF. DR. IŞIK DİDEM KARAGÖZ	Gaziantep Üniversitesi
13	PROF. DR. İBRAHİM HALİL KILIÇ	Gaziantep Üniversitesi
14	PROF. DR. İLKAY KÜÇÜKGÜZEL	Fenerbahçe Üniversitesi
15	PROF. DR. KADRİYE BENKLİ	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
16	PROF. DR. M. ORHAN PÜSKÜLLÜ	Erciyes Üniversitesi
17	PROF. DR. MARCO LUCIO LOLLI	University of Turin
18	PROF. DR. MERAL TUNÇBİLEK	Ankara Üniversitesi
19	PROF. DR. NİLGÜN L KARALI	İstanbul Üniversitesi
20	PROF. DR. NURAY ULUSOY GÜZELDEMİRCİ	İstanbul Üniversitesi
21	PROF. DR. ÖZLEM ARPACI	Anadolu Üniversitesi
22	PROF. DR. ÖZTEKİN ALGÜL	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
23	PROF. DR. PERVİN BETÜL TEKİNER GÜLBAŞ	Ankara Üniversitesi

24	PROF. DR. THOMAS MAVROMOUSTAKOS	National and Kapodistrian University of Athens
25	PROF. DR. TUNCAGÜL ALTUNTAŞ	Ankara Üniversitesi
26	PROF. DR. VİLDAN ALPTÜZÜN	Ege Üniversitesi
27	PROF. DR. ZEYNEP ALAGÖZ	Ankara Üniversitesi
28	DOÇ. DR. ASAF EVRİM EVREN	Anadolu Üniversitesi
29	DOÇ. DR. BEDRİYE SEDA KURŞUN AKTAR	Malatya Turgut Özal Üniversitesi
30	DOÇ. DR. BURCU KILIÇ	Gazi Üniversitesi
31	DOÇ. DR. ÇAĞLA BEGÜM APAYDIN	İstanbul Üniversitesi
32	DOÇ. DR. ÇİĞDEM KARAASLAN KIRMIZIOĞLU	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
33	DOÇ. DR. ESEN BELLUR ATICI	Deva Holding A.Ş.
34	DOÇ. DR. FATIMA DOĞANÇ	Ankara Üniversitesi
35	DOÇ. DR. GÖKÇE CİHAN ÜSTÜNDAĞ	İstanbul Üniversitesi
36	DOÇ. DR. GÖKNİL PELİN COŞKUN ŞAHİN	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
37	DOÇ. DR. HANİF ŞİRİNZADE	Selçuk Üniversitesi
38	DOÇ. DR. HÜSEYİN İSTANBULLU	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
39	DOÇ. DR. İREM BOZBEY MERDE	İnönü Üniversitesi
40	DOÇ. DR. İSMAİL ÇELİK	Erciyes Üniversitesi
41	DOÇ. DR. KERİMAN ÖZADALI SARI	Hacettepe Üniversitesi
42	DOÇ. DR. MEHMET ABDULLAH ALAGÖZ	İnönü Üniversitesi
43	DOÇ. DR. MEHTAP TUĞRAK SAKARYA	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
44	DOÇ. DR. MELTEM ÜNLÜSOY	Ankara Üniversitesi
45	DOÇ. DR. MERYEM EROL	Erciyes Üniversitesi
46	DOÇ. DR. MUHAMMED İHSAN HAN	Erciyes Üniversitesi
47	DOÇ. DR. NECLA KULABAŞ	Marmara Üniversitesi

48	DOÇ. DR. ÖZLEM AKGÜL	Ege Üniversitesi
49	DOÇ. DR. SEVİL ŞENKARDEŞ	Marmara Üniversitesi
50	ASSOC. PROF. DR. SIMONE CARRADORI	G. d'Annunzio" University of Chieti Pescara
51	DOÇ. DR. SUAT SARI	Hacettepe Üniversitesi
52	DOÇ. DR. SÜLÜNAY PARLAR ÇOŞKUN	Ege Üniversitesi
53	DOÇ. DR. ZAFER ŞAHİN	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
54	DOÇ. DR. ZEHRA TUĞÇE GÜR MAZ	Gazi Üniversitesi
55	DOÇ. DR. ZÜHAL KILIÇ KURT	Ankara Üniversitesi
56	DR. ÖĞR. ÜYESİ AZİZE GİZEM ERGÜL	Gazi Üniversitesi
57	DR. ÖĞR. ÜYESİ CEMRE ACAR HALICI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
58	ASST. PROF. DR. CHRISTOS CHASAPIS	National and Kapodistrian University of Athens
59	DR. ÖĞR. ÜYESİ DENİZ LENGERLİ	Gazi Üniversitesi
60	DR. ÖĞR. ÜYESİ ECEM GÖKOĞLAN	Fenerbahçe Üniversitesi
61	DR. ÖĞR. ÜYESİ FAİKA BAŞOĞLU	Yakın Doğu Üniversitesi
62	DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖZDE ÇINAR	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
63	DR. ÖĞR. ÜYESİ GÜLŞAH BAYRAKTAR	Ege Üniversitesi
64	DR. ÖĞR. ÜYESİ GÜLŞAH KARAKAYA	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
65	DR. ÖĞR. ÜYESİ HANİFA FATULLAYEV	Erciyes Üniversitesi
66	DR. ÖĞR. ÜYESİ HAYRÜNNİSA TAŞCİ	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
67	DR. ÖĞR. ÜYESİ KÜBRA ÇALIŞKAN	Gazi Üniversitesi
68	DR. ÖĞR. ÜYESİ MAHMUT GÖZELLE	Gazi Üniversitesi
69	DR. ÖĞR. ÜYESİ MERVE SAYLAM	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
70	DR. ÖĞR. ÜYESİ MERVE ZENGİN	Hacettepe Üniversitesi
71	DR. ÖĞR. ÜYESİ MEVLÜT AKDAĞ	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

72	DR. ÖĞR. ÜYESİ NAGİHAN FAYDALI	Selçuk Üniversitesi
73	DR. ÖĞR. ÜYESİ TUĞÇE CİNEK	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
74	DR. ASU BÜŞRA TEMİZER KESER	Istanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa
75	DR. BEYZA DÜZLEYEN	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
76	DR. FERHAT GÜNEŞ	Atatürk Üniversitesi
77	DR. FİKRİYE ÖZGENCİL	Gazi Üniversitesi
78	DR. İREM TATAR	Ege Üniversitesi
79	DR. LALA AHMADOVA	İstanbul Üniversitesi
80	DR. LUC VAN HUJFTE	NOVALIX & EFMC PRESIDENT
81	DR. MERVE CAMCI EREN	İstanbul Üniversitesi
82	DR. NADİR ULU	Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri
83	DR. ÖZGÜR YILMAZ	TÜBİTAK MAM
84	DR. PINAR KUL KARADENİZLİ	Ankara Üniversitesi
85	DR. SELEN GÖZDE KAYA	Gazi Üniversitesi
86	DR. YVES P. AUBERSON	Novartis Pharma AG
87	AHMET AVCI	Hacettepe Üniversitesi
88	ARZU HIDIR	Anadolu Üniversitesi
89	AYBÜKE ZÜLEYHA KAYA	Anadolu Üniversitesi
90	AYLİN BALABAN ÖZDOĞAN	Hacettepe Üniversitesi
91	BADE İZGİ	Ankara Medipol Üniversitesi
92	BERİVAN MULA	Ege Üniversitesi
93	BERKANT KURBAN	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
94	BEYZANUR AKTAŞ	Erciyes Üniversitesi
95	BEYZANUR KOÇ	Gazi Üniversitesi

96	BEYZANUR TUTUŞ	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
97	BİLGE ÇİFTCİ	Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi
98	BURAK KIRILMAZ	Erciyes Üniversitesi
99	BURCU KARAYAVUZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
100	ECE GELİM	Fenerbahçe Üniversitesi
101	ELİF BAŞAK TUNÇER	Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merk. San. Tic. A.Ş.
102	ESİN AKDEMİR YILMAZ	Hacettepe Üniversitesi
103	FERİT ALTEPE	Erzurum Şehir Hastanesi
104	GÜLSÜM GENÇASLAN ATASOY	MSD Türkiye
105	HABİBE BEYZA GÜNİNDİ	Gazi Üniversitesi
106	HANDE YOLDAŞ	Nobel İlaç
107	HİLAL ZIVALI	Karadeniz Teknik Üniversitesi
108	HÜSEYİN KEMAL ÖZ	Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri
109	İLAYDA KILIÇ	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
110	İLÇİM CEYHUN	Anadolu Üniversitesi
111	İREM ÖZMEN	Anadolu Üniversitesi
112	İSMAİL ÜSTÜNEL	Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merk. San. Tic. A.Ş.
113	KOMI SPERO HEGBE	Gaziantep Üniversitesi
114	MELEK KAYA	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
115	MELIZSA MELIZSA	İnönü Üniversitesi
116	MERT TALİ	Nobel İlaç
117	MERVE GÜL	İnönü Üniversitesi
118	MERVE ÖYKÜ EYTEMİŞ	İstanbul Medipol Üniversitesi
119	MERVE YILDIRIM	Erciyes Üniversitesi

120	MURAT ÜYE	Ankara Üniversitesi
121	MUSTAFA AYDIN	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
122	MÜZEYYEN AKA	Gaziantep Üniversitesi
123	NAMIK SARICA	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
124	NEHİR ÖZBEN	Çukurova Üniversitesi
125	NİSA NUR KARAASLAN	Ankara Medipol Üniversitesi
126	NURSENA ŞEKERCİOĞLU	Gaziantep Üniversitesi
127	OKAN AYKAÇ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
128	PETEK NUR ABİZ	İstanbul Medipol Üniversitesi
129	POURIA ZARRIN	Hacettepe Üniversitesi
130	RAMAZAN TUNÇ	Ankara Üniversitesi
131	REFİYE EDA BULUT	Bursa Teknik Üniversitesi
132	RUMEYSA YONAR	Ankara Medipol Üniversitesi
133	SÜMEYYE KÖŞKER	Fenerbahçe Üniversitesi
134	ŞERİFALİ GÜNGÖR	Anadolu Üniversitesi
135	ŞERİFE EZGİ ÇETİN	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
136	ŞEVVAL RUKEN BALTACI	Biruni Üniversitesi
137	ŞEYDA NUR KOÇAK	Erciyes Üniversitesi
138	ÜMİT YONTAR	Elsevier
139	YILMAZ BERKUT ELMACI	Ankara Üniversitesi
140	ZEHRANUR TALİ	Nobel İlaç
141	ZHADIGER ABDULAZIZ	Kazakh National Medical University
142	EMİNE MERVE AKKAYA	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
143	ERRIKOS PETSAS	National and Kapodistrian University of Athens

144	HÜSEYİN KÖŞKER	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
145	MEHMET MURAT KIŞLA	Ankara Üniversitesi
146	PAUL GIRGIS	Elsevier
147	ZAFER BULUT	Gaziantep Üniversitesi
148	AHMET BİLGEHAN KURT	Refakatçi Katılımcı
149	ATLAS SARI	Refakatçi Katılımcı
150	BATU KILIÇ	Refakatçi Katılımcı
151	CEMİLE ŞAHİNER KIŞLA	Refakatçi Katılımcı
152	ECE KIRMIZIOĞLU	Refakatçi Katılımcı
153	EMİN EMRE KURT	Refakatçi Katılımcı
154	ERKUT KIRMIZIOĞLU	Refakatçi Katılımcı
155	EZGİ AKTAR	Refakatçi Katılımcı
156	GUIDO CARRADORI	Refakatçi Katılımcı
157	İBRAHİM HALİL AKTAR	Refakatçi Katılımcı
158	KAĞAN ELMAS	Refakatçi Katılımcı
159	KÜRŞAT ÜNLÜSOY	Refakatçi Katılımcı
160	MAHMUT METE KARAKAYA	Refakatçi Katılımcı
161	MEHMET ERKAN BALKAN	Refakatçi Katılımcı
162	MUHAMMED ALTUNTAŞ	Refakatçi Katılımcı
163	NURTEN ECE KARAKAYA	Refakatçi Katılımcı
164	ÖNDER KARAKAYA	Refakatçi Katılımcı
165	ÖZKAN SAKARYA	Refakatçi Katılımcı
166	SAFA KILIÇ	Refakatçi Katılımcı
167	SILVANA MARINANGELI	Refakatçi Katılımcı
168	TURGAY KARALI	Refakatçi Katılımcı
169	ZAFER ZENGİN	Refakatçi Katılımcı

KONGREMİZE DESTEK VEREN KURUM VE KURULUŞLAR

SPONSORS AND SUPPORTING ORGANIZATIONS

8. ULUSAL VE 1. ULUSLARARASI KATILIMLI FARMASÖTİK KİMYA KONGRESİ, TÜBİTAK 2223-B YURT İÇİ BİLİMSEL ETKİNLİK DÜZENLEME DESTEĞİ PROGRAMI KAPSAMINDA DESTEKLENMİŞTİR.

THE 8th NATIONAL AND 1st INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CONGRESS IS SUPPORTED BY TÜBİTAK (THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TÜRKİYE) UNDER THE 2223-B PROGRAM.

TÜBİTAK

GOLD SPONSOR

DEVA

SPONSORS

gen

TİSD

İstanbul Çanta
www.istanbulcanta.com.tr

TAYKİM

lab marker

drogsan
Sağlığa Saygı

ELSEVIER

DAVIDWALKER

TÜBİTAK

NOBEL

NOVAGENIX
BİYOANALİTİK İLAÇ AR-GE MERKEZİ
BIOANALYTICAL DRUG R&D CENTRE

VEFA
İLAÇ

BERKO
PHARMACEUTICALS

pharmateks
Sağlıklı Yaşamın Destekçisi

Erlab

Muttu Fırın





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

TEV
TÜRK EĞİTİM VAKFI
1967

ORGANİZASYON FİRMASI / ORGANIZATION COMPANY

CLAROS TOUR

TEŞEKKÜR EDERİZ.