

MAO-B İnhibitörleri: Yapı-Aktivite Çalışmaları ve Nörolojik Bozuklukların Tedavisindeki Rolü

Hayrünnisa TAŞCI^{*,**}, Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ^{**}

MAO-B Inhibitors: Structure-Activity Studies and The Role in Therapy of Neurological Disorders

SUMMARY

Monoamine oxidases (MAO) having two isoforms (A and B) with different substrate selectivities are flavoproteins which are responsible for the oxidative deamination of endogenous and xenobiotic amines. The first MAO inhibitor compounds were launched as antidepressants in the 1950s. These first generation MAO inhibitors which do not have isoform selectivities and inhibit the enzyme irreversibly have been withdrawn from the market due to serious side effects and drug-food interactions. It was determined that increased activity of monoamine oxidases is responsible for the pathogenesis of neurodegenerative and depressive disorders in the brain and design of reversible and selective inhibitors for MAO-A or MAO-B isoforms has been emphasized in ongoing research.

This review article describes recent developments in various chemical structures (pyrazoline, oxadiazole, coumarin, xanthine, chalcone, etc.) of MAO inhibitors, their structure-activity relationships and their role in neurodegenerative diseases.

Key words: MAO-B inhibitors, Alzheimer's Disease, coumarin, pyrazoline, chalcone, xanthine

MAO-B İnhibitörleri: Yapı-Aktivite Çalışmaları ve Nörolojik Bozuklukların Tedavisindeki Rolü

ÖZET

Farklı substrat selektivitesine sahip iki izoformu (A ve B) olan monoamin oksidazlar (MAO) endojen ve ksenobiyotik aminlerin oksidatif deaminasyonundan sorumlu flavoproteinlerdir. İlk MAO inhibitörü bileşikler 1950'li yıllarda antidepresan olarak tedaviye sunulmuştur. İzoform selektivitesine sahip olmayan ve enzimi irreversibl olarak inhibe eden bu ilk jenerasyon MAO inhibitörleri ciddi yan etkilere ve ilaç-besin etkileşmelerine sebep olmaları nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Devam eden araştırmalarda beyindeki nörodejeneratif ve depresif bozuklukların patogeneğinde monoamin oksidazların aktivite artışlarının etkisi olduğu tespit edilmiş ve reversibl ve MAO-A/MAO-B izoformlarına selektif inhibitör bileşiklerin tasarımı üzerinde durulmuştur.

Bu derlemede son yıllardaki çeşitli kimyasal yapılarıdaki (pirazolin, oksadiazol, kumarin, ksantin, şalkon vb.) MAO-B inhibitörü bileşiklerin gelişimi, yapı-aktivite ilişkileri ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolü incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: MAO-B inhibitörleri, Alzheimer, kumarin, pirazolin, şalkon, ksantin.

Received: 14.06.2017

Revised: 22.06.2017

Accepted: 13.08.2017

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

** Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yalınuzbağ Yerleşkesi, 24100, Erzincan, Türkiye

*Corresponding Author:

Phone: +90 312 305 16 41

Faks : + 90 312 305 32 72

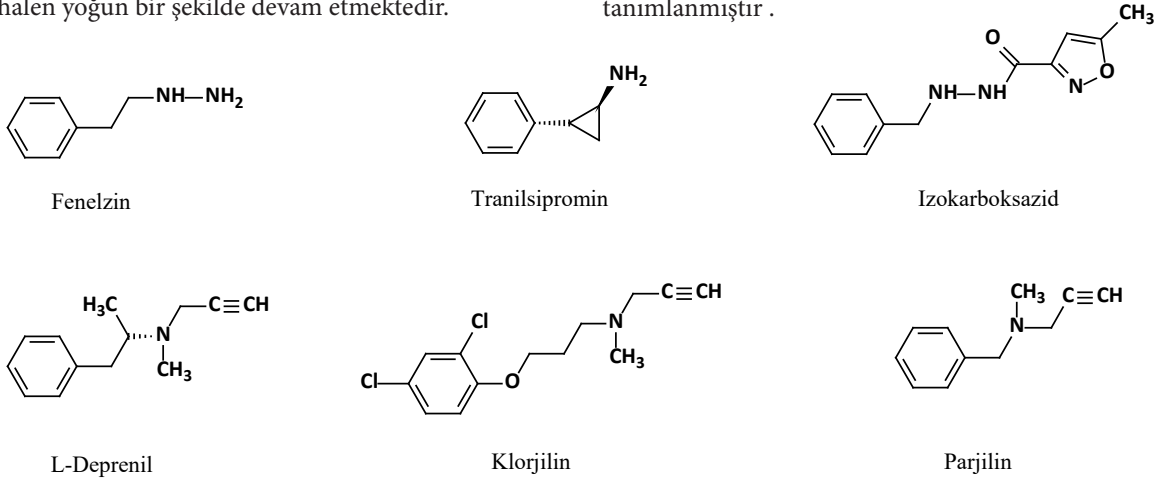
E-mail: onesrin@gmail.com

GİRİŞ

Beyindeki aminlerin konsantrasyonlarındaki orantısızlık ve nörodejeneratif/depresif bozuklukların oluşumunda MAO enziminin bozulmuş aktivitesinin katkısı, monoamin oksidaz enziminin (MAO) çeşitli nörojenik hastalıkların biyokimyasal patolojileriyle ilişkilendirilmesine neden olmuş ve bilim insanlarını MAO enzim inhibisyonunun araştırılmasına ve inhibitör bileşiklerin tasarlanmasına yönlendirmiştir (Youdim et al., 2004; Sathyanarayana et al., 2009).

MAO enzim inhibitörlerinin, monoamin nörotransmitter eksikliğiyle karakterize depresyon, alzheimer, parkinson gibi hastalıklarda terapötik amaçla kullanılabilmesi, ayrıca artmış MAO aktivitesinin sonucu yüksek miktarda hidrojen peroksit ve serbest radikal oluşumunu önleyerek nöronal hasar ve ölüm riskini ortadan kaldırılabileceği gösterilmiştir. MAO inhibitörleri bu özellikleriyle potansiyel nöroprotektif ve nöroterapötik bileşikler olarak düşünülmekte ve konu üzerindeki çalışmalar halen yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Bu süreçte yaklaşık 60 yıl önce başlayan çalışmalarda fenelzin, tranilsipromin, izokarboksazid, L-deprenil (selejilin), klorjilin ve parjilin gibi bileşiklerin (Şekil 1) MAO inhibitör aktiviteleri ortaya konmuştur (Zeller et al., 1955; Davison, 1957; Schwartz, 1962; Fowler et al., 1982; Yu et al., 1989). Etkilerini irreversibl şekilde gösteren bu ilk jenerasyon MAO inhibitörleri, tiramin içeren gıdalarla etkileşerek 'cheese effect' olarak bilinen ve kan basıncında artışla birlikte hipertansif krizle sonuçlanan bir tabloya neden olmaları taşıkardi, fotofobi, kusma ve hepatotoksisiteye yol açmaları dolayısıyla kullanımdan çekilmişlerdir (Youdim et al., 2004; Sathyanarayana et al., 2009). Daha sonra ilerleyen teknolojinin getirdiği bilgi birikimi sayesinde farklı inhibitör ve substrat afinitesine (Fowler et al., 1984), amino asit dizilimine (Bach et al., 1988)1988 ve doku dağılımına (Grimsby et al., 1990) sahip MAO-A ve MAO-B adı verilen iki MAO izoformu tanımlanmıştır .

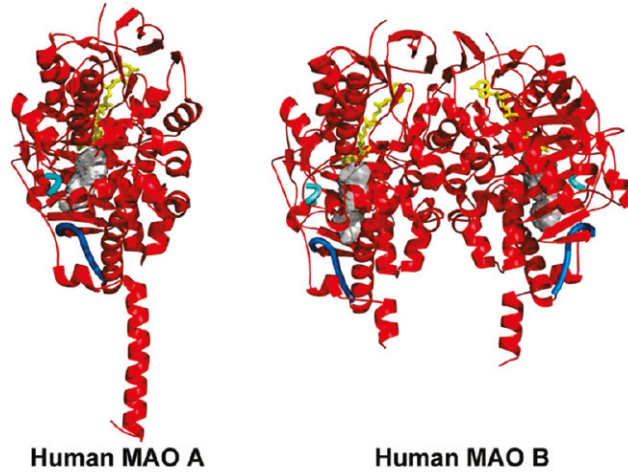


Şekil 1. İrreversibl MAO inhibitörleri

MAO-A izoformu çoğunlukla plasenta, adipoz doku, troit bezi ve akciğerlerde bulunurken, MAO-B izoformu merkezi sinir sisteminde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte uterus, karaciğer ve kalp de zengin MAO-B kaynaklarıdır (Shih et al., 1999). Serotonin, epinefrin ve norepinefrin MAO-A izoformunun substratları iken, fenetilamin MAO-B'nin substratı dopamin ve tiramin ise her iki formun ortak substratlarıdır.

Substrat spesifitesindeki bu farklılıklar izoformların kristal yapılarının görüntülenmesiyle birlikte daha anlaşılabilir hale gelmiştir. İnsan MAO-B enziminin üç boyutlu yapısı ilk olarak 2002 yılında, MAO-A enzimininki ise 2005 yılında rapor edilmiştir (Claudia Binda et al., 2002; De Colibus et al., 2005). MAO-A ve MAO-B enzimlerinin genel zincir yapıları benzerlik göstermesine rağmen substrat

tanıma işlemini gerçekleştiren aktif bölgelerindeki aminoasitlerin çeşitlerinde ve dizilimlerinde farklılıklar mevcuttur. MAO-B'deki Ile199 ve Tyr326 aminoasitlerinin yerini MAO-A'da Phe208 ve Ile335 aminoasitlerinin alması farklı biçim ve büyüklükteki aktif bölgelerin açığa çıkmasını sağlamış ve buna göre MAO-A 550 Å büyüklüğünde daha kısa ve geniş bir kaviteye sahipken, MAO-B izoformu 300 Å'luk giriş kavitesi ve 400 Å'luk substrat kavitesi ile toplamda 700 Å büyüklüğünde iki parçalı daha uzun ve dar kavite özelliği göstermiştir (Claudia Binda et al., 2002; Claudia Binda et al., 2003; De Colibus et al., 2005; Son et al., 2008; Edmondson et al., 2009). Enzim izoformlarının üç boyutlu yapılarının aydınlatılmasıyla etkili, selektif ve reversibl MAO inhibitörü tasarımı için yeni bir kapı aralanmış ve selektif MAO inhibisyonu, birbirinden çok farklı klinik bozuklukların tedavi yolu olarak düşünülmüştür.

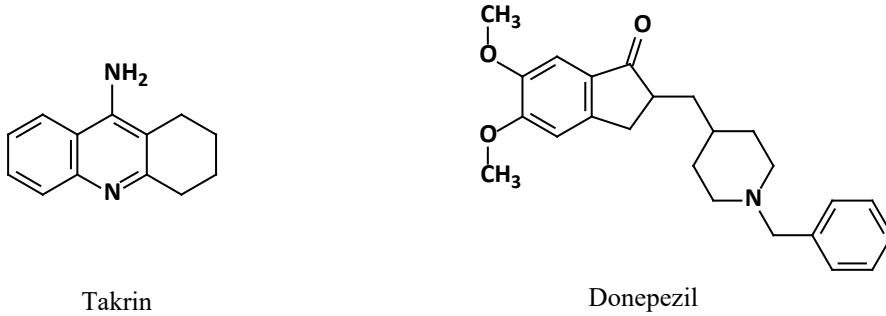


Şekil 2. İnsan MAO-A ve insan MAO-B (C. Binda et al., 2011) enzimlerinin üç boyutlu yapısı

İnsan beyindeki MAO-B seviyesinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmesi ile parkinsonlu hastalarda seyreden düşük dopamin seviyesi ve artmış serbest radikal konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunduğu anlaşılmıştır. Bu yüzden MAO-B inhibitörleri parkinson hastalığında potansiyel terapötik ajanlar olarak kabul edilmiştir. Selektif MAO-B inhibitörleri genellikle Parkinson hastalığının ilk tedavisinde dopaminin metabolik yıkımını azaltmak ve önlemek için levodopa ile birlikte verilmektedir. Ek olarak MAO-B'nin inhibisyonu sayesinde beyindeki serbest radikal miktarının da azaldığı böylece nöronal hasarın sınırlandırıldığı görülmüştür.

Parkinsonda olduğu gibi hafıza kaybı, öğrenmede zayıflık, davranış bozuklukları ve günlük becerilerde

düşüklükle karakterize nöronal bir hastalık olan Alzheimer hastalarında artmış MAO-B aktivasyonunun izleri görülmüştür. Alzheimer hastalarında yapılan araştırmalarda kolinerjik nöronlarda asetilkolin konsantrasyonlarında azalma gözlemlenmiştir. Hafıza ve öğrenme bozukluğu semptomlarının bununla ilişkili olabileceği düşünülerek takrin, donepezil gibi asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri sentezlenmiştir (Şekil 3). AChE inhibitörleri ile yapılan tedaviler olumlu sonuçlar verse de tam bir terapötik yarar sağlamamıştır (Liston et al., 2004). Ardından MAO-B enziminin serbest radikal oluşumundaki rolü göz önüne alınarak MAO-B inhibitörlerinin de Alzheimer hastalığı için bir terapötik yol olacağı düşünülmüştür.



Şekil 3. AChE inhibitörleri

Bu kapsamda uzun yıllardır selektif MAO-B inhibisyonu hedeflenerek yapılan çalışmalar birçok farklı kimyasal yapının MAO-B inhibitörü olarak farmakofor özellik taşıdığını göstermiştir. Bu yapılarla gerçekleştirilen modifikasyonlar izoform selektivitesini ve afinitesini artırıp azaltmış, optimal

özellikteki MAO-B inhibitörü tasarımı için yeni bakış açılarının ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Bu derlemede Alzheimer ve Parkinson için bir tedavi seçeneği olarak son yıllarda sentezlenmiş, etkili ve selektif MAO-B inhibitörü bileşiklerin tasarlanması, modifikasyonu ve yapı-aktivite ilişkileri irdelenmiştir.

DEĞİŞİK KİMYASAL YAPIDAKİ MAO-B İNHİBİTÖRLERİ

2-Pirazolin Türevleri

1974 yılında pirazolin (4,5-dihidro-(1H)-pirazol) çekirdeğinin MAO inhibisyonu aktivitesinin bildirilmesi (Parmar et al., 1974) farklı araştırma gruplarının halka üzerinde 1. 3. ve 5. konumlarda gerçekleştirdikleri modifikasyonlarla MAO inhibisyon potansiyeli ve izoform selektivitesi artan pirazolin türevlerinin elde edilmesini sağlamıştır.

MAO inhibisyon aktivitesi kanıtlanan 1,3,5-trisüstitüe pirazolin türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı aktivite çalışmalarında 1. ve 3. konumlardaki fenil halkalarında elektron çekici, 5. konumdaki fenil halkasında ise elektron salıcı grupların varlığının hedeflenen selektif MAO-B inhibisyon aktivitesini arttırdığı kaydedilmiştir (Parmar et al., 1974; Soni et al., 1987). Bunun üzerine 1. konumunda 4-klorofenil, 3. konumunda 2-hidroksifenil ve 5.konumda fenil halkasını taşıyan 1,3,5-trifenil-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevini, **Bileşik 1**, sentezleyen araştırmacılar 5 numaralı konumdaki fenil halkasının özellikle para konumunda taşıdığı elektron salıcı grupların halkanın polarizasyonunu artırması suretiyle bileşiğin flavin çekirdeği ile etkileşimini kolaylaştırarak aktiviteye katkı sağladığını öne sürmüşlerdir. Daha sonra 1 numaralı konumdaki fenil halkasının pirazolin çekirdeğinin 2. konumu ile FAD kofaktörün izoalloksazin parçası arasında yük-transfer etkileşmelerinin olmasını engellediği ve 1,3,5-trifenilpirazolin türevlerinin genel olarak düşük MAO inhibisyon aktivitelere sahip olmasından bu durumun sorumlu olabileceği üzerinde durulmuştur (Manna et al., 1998).

N1 konumundaki fenil halkasının oluşturduğu sterik engelden dolayı MAO-B enzimi ile etkileşimini güçlendirmek amacıyla aromatik halkanın yerini asetil grubunun aldığı 1-asetil-3,5-difenil-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevleri sentezlenmiştir. Beklenildiği gibi N1 konumunda sterik engel teşkil etmeyen küçük süstitüentlerin bulunması izoform selektivitelerinde ve inhibisyon aktivitelere artışa neden olmuştur. **Bileşik 2** de görüldüğü üzere asetil grubunun bileşiğin enzimin izoalloksazin grubuyla girdiği etkileşimleri artırdığı ve bileşiğin 3. konumundaki fenil halkasının taşıdığı hidroksil gruplarının enzimle hidrojen bağları kurarak aktiviteye katkı sağladığı bildirilmiştir (Manna et al., 2002; Chimenti et al., 2004).

Pirazolin halkasının MAO-B izoformu ile etkileşmesini artırmak amacıyla asetil grubu yerine daha polar özellikteki tiyokarbamoil grubu getirilerek N1-tiyokarbamoil-3,5-diaril yapısında pirazolin türevleri, **Bileşik 3**, sentezlenmiştir. Bu türevlerin 3. konumlarındaki *para*-metoksifenil süstitüsyonunun MAO-B inhibisyon aktivitesine ve selektivitesine

büyük ölçüde katkı sağladığı, bu türevlerin N1-asetil türevlerinin aksine irreversibl olarak etki gösterdikleri kaydedilmiştir. Ayrıca tiyokarbamoil grubuna yapılan etil süstitüsyonunun enzimle etkileşme için sterik engel teşkil ettiği belirtilmiştir (Goekhan et al., 2003; Goekhan-Kelekci et al., 2007; E. Maccioni et al., 2010).

Bir başka çalışmada N1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısından 5. konumdaki fenil halkasının uzaklaştırılması ile elde edilen 3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-karbotiyamid türevlerinde, **Bileşik 4**, MAO-B inhibisyon aktivitesinin mikromolar düzeyde ve selektif olduğu bildirilmiştir (E. Maccioni et al., 2010).

Prenil (3-metil-büt-2-en-1-il) grubu taşıyan doğal bileşiklerin hedef proteinlere afinitelerinin ve biyolojik membranlarla etkileşmelerinin daha iyi olduğu bilgisine dayanarak (Shimizu et al., 2000; Jayasinghe et al., 2006) 1 numaralı konumda asetil/ tiyokarbamoil taşıyan 3-(4'-preniloksifenil)-5-fenil-pirazolin türevleri, **Bileşik 5**, sentezlenmiştir. Serideki bileşiklerin tamamına yakını MAO-B selektivitesi sergilerken en aktif üyelerin N1-asetil (-logIC₅₀: 6,76)/ N1-tiyokarbamoil (-logIC₅₀: 6,57)-5-(*p*-benziloksi) fenil taşıyan türevler olduğu bildirilmiştir (Fioravanti et al., 2010).

1 Numaralı konumda 4(3H)-kinazolinon taşıyan pirazolin türevlerinin 5 numaralı konumunda beş üyeli heteroaril halkası (tiyenil, furil) taşıyan bileşiklerinin MAO-B, altı üyeli aril taşıyan türevlerinin ise MAO-A selektivitesi sergilediği kaydedilmiştir, **Bileşik 6**. Reversibl MAO-B inhibisyonu sergileyen türevlerden 5'-furil taşıyan bileşiklerin, (IC₅₀:2030 ± 270 nM, SI: 209), 5'-tiyenil taşıyanlardan (IC₅₀:15,23 ± 1,60 µM, SI: 30) daha yüksek aktiviteye ve selektiviteye sahip olduğu görülmüştür (Goekhan-Kelekci et al., 2009).

3,5-Difenilpirazolin halkasının N1 konumuna yapılan fenilsülfonil ve benzoil süstitüsyonlarının MAO-B inhibisyon aktivitesini düşürdüğü, MAO-A aktivitesini arttırdığı ve MAO-B selektivitesini ortadan kaldırdığı (Sahoo et al., 2010), N1-metil süstitüsyonunun, **Bileşik 7**, asetil ve tiyokarbamoil taşıyan pirazolin türevlerinden daha aktif ve selektif MAO-B inhibitörü bileşikler verdiği bildirilmiştir (Fioravanti et al., 2013).

N1-Nonsüstitüe-3,5-hidroksisüstitüedifenil taşıyan türevlerin, **Bileşik 8**, iyi düzeyde MAO-B inhibisyon aktivitesi sergilediğini belirtmiştir (Sahoo et al., 2010). Bu bilgi dikkate alınarak yapılan çalışmalar sonucunda çok yüksek düzeyde MAO-B inhibisyon aktivitesine ve izoform selektivitesine sahip 3-(antrasen-9-il)-5-fenil-4-5-dihidro-(1H)-pirazolin bileşiğine ulaşılmıştır. **Bileşik 9** üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında antrasen halkasının MAO-B enziminin FAD kofaktör ve Phe343, Tyr435, 398 amino asitlerinden

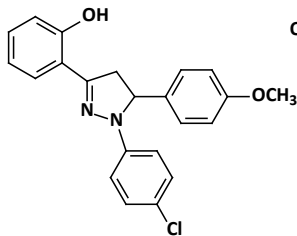
oluşan aromatik bölgesine uyumlulukla yerleştiği görülmüştür (Mishra et al., 2011).

Pirazolin çekirdeğinin benzen halkası ile kondenzasyon ürünü olan indazol halkasının doyurulması ile elde edilen 3-heteroaril-2-tiyokarbamoil-2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1*H*-indazol türevlerinin MAO inhibitör özellik gösterdiği, bileşiklerin hepsinin reversibl olduğu ve nonsüstitüe veya küçük alkil süstitüe tiyokarbamoil taşıyan türevlerin MAO-B inhibitörü, daha büyük grup taşıyan türevlerin ise MAO-A inhibitörü etki gösterdiği saptanmıştır, **Bileşik 10**. Serideki en etkili ve selektif türevlerin 3-(2-furil/tiyenil)-2-tiyokarbamoil-2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1*H*-indazol (IC_{50} : $1,37 \pm 0,10 \mu M$, SI >4062,5 ve IC_{50} : $1,26 \pm 0,01 \mu M$, SI >3322,22) türevleri olduğu bildirilmiştir. 3 Numaralı konumda 2-furil taşıyan bileşik ile gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında bileşiğin enzimin hidrofobik bölgesinden uzağa giriş kavitesine yerleştiği, tiyokarbamoil hidrojenlerinden biri ile giriş kavitesindeki Ile199 amino asiti arasında ve indazol çekirdeğinin amin hidrojeni ile karbonil oksijeni ve Pro102 amino asiti arasında ikinci bir H bağının daha kurulduğu gözlenmiştir.

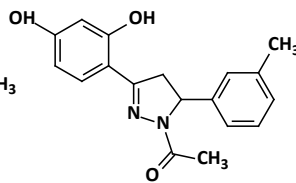
5 Numaralı konumda süstitübenzoil amino taşıyan indazol türevlerinin benzoil süstitüsyona bağlı olarak MAO-B inhibisyonunun değiştiği, en yüksek aktiviteye ve selektiviteye sahip üyenin 3,4-diklorofenil taşıyan **Bileşik 11** olduğu, fenil halkasının meta konumuna yapılan halojen süstitüsyonunun izoform selektivitesini azaltarak aktiviteyi düşürdüğü, fenil yerine benzil yapısının gelmesinin de aktiviteyi oldukça azalttığı görülmüştür.

Bileşik 11'ün 5. konumundaki karbonil ile amin grubunun yerinin değiştirilmesi ve indazol azotunun bir numaralı konumuna yapılan metil süstitüsyonu ile elde edilen 5-anilinokarbonilindazol türevlerinin de, **Bileşik 12**, MAO B inhibitör aktivitelerinin yüksek olduğu, selektivite indeksinin ise bileşik 11'e oranla çok belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (SI: 25906). Nonsüstitüe fenil, metoksi/hidroksisüstitüefenil veya izoster piridin halkasının da aktiviteyi ve izoform selektivitesini azalttığı kaydedilmiştir. Anilinokarbonil yapısının indazol halkasının 5.konum yerine 6.konuma getirildiği **Bileşik 13**'de de benzer yapı-aktivite ilişkileri saptanırken, MAO inhibisyon aktivitelerinin ve izoform selektivitesinin genel olarak 5-karboksamit analoglarından daha düşük olduğu görülmüştür (Gokhan-Kelekci et al., 2009).

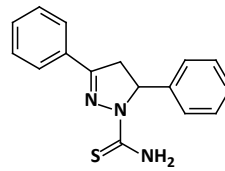
Pirazolin çekirdeğinin 1,4-benzoksazepin halkasıyla kondenzasyonu sonucu trisiklik yapıda pirazolo[1,5-*d*][1,4]benzoksazepin-5(6*H*)-on türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerle gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında benzoksazepin yapısının benzen halkası kısmı üzerinde halojen (Cl, Br) varlığının ve trisiklik yapının 2. konumunda para-süstitüe fenil halkası bulunmasının MAO-B izoformuna karşı inhibisyon aktivitesini artırdığı ve trisiklik yapının 6. konumunda metil süstitüsyonunun B izoform selektivitesini güçlendirdiği görülmüştür. Gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmaları sonucu serideki en aktif bileşiğin MAO-B enziminin aromatik bölgesine çok iyi yerleşerek güçlü hidrofobik etkileşmeler kuran **Bileşik 14** olduğu gözlenmiştir (R. Chen et al., 2016).



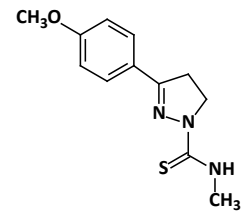
1
 $IC_{50} : 5 \times 10^{-4} (\pm 0,04) M$



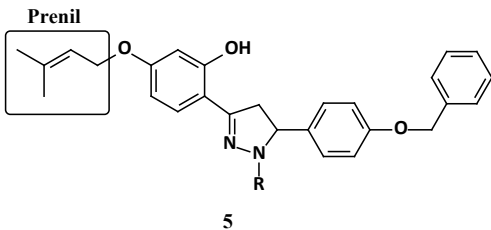
2
 $IC_{50} : 3,8 \times 10^{-8} \pm 0,35 M$, SI: 3



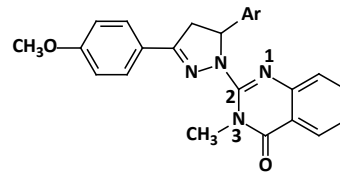
3
 $IC_{50} : 48,31 \pm 2,86 \mu M$, SI >2,1



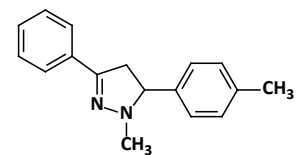
4
 $IC_{50} : 13,70 \pm 0,95 \mu M$, SI >7,3



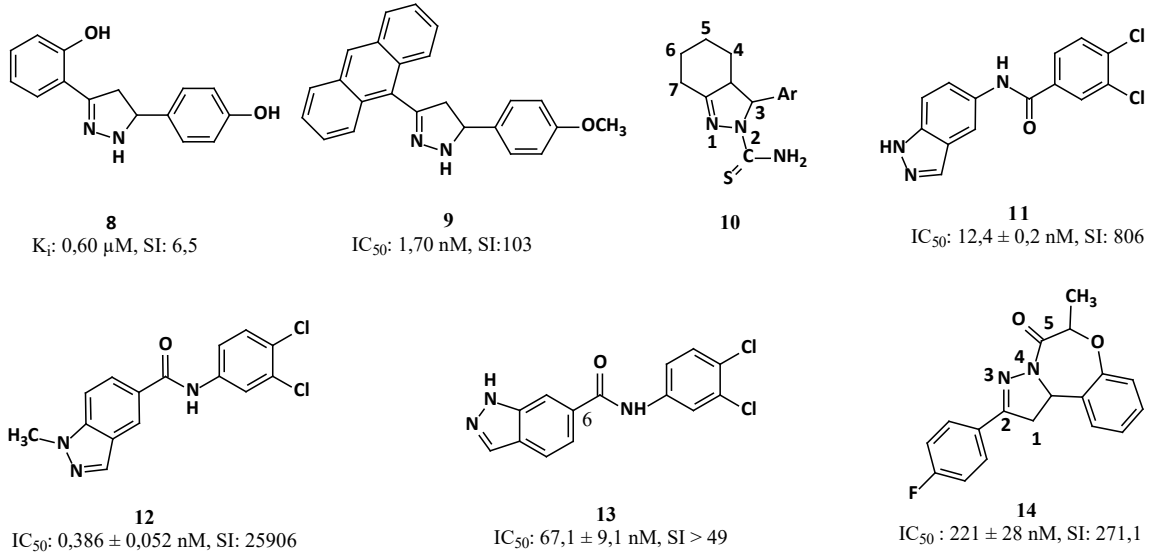
5



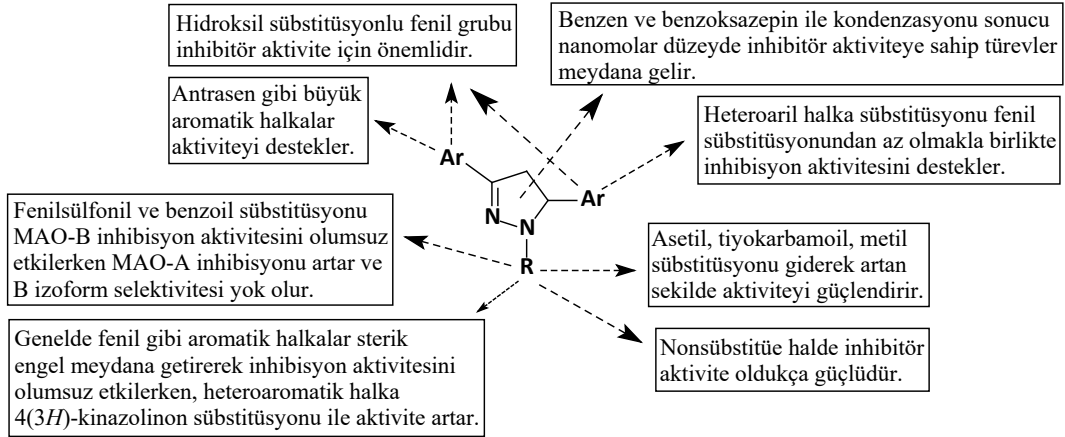
6



7
 $IC_{50} : 9,6 \pm 0,3 nM$, SI: 145



Şekil 4. MAO-B inhibitörü 2-pirazolin türevleri



Şekil 5. MAO-B inhibitörü 2-pirazolin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

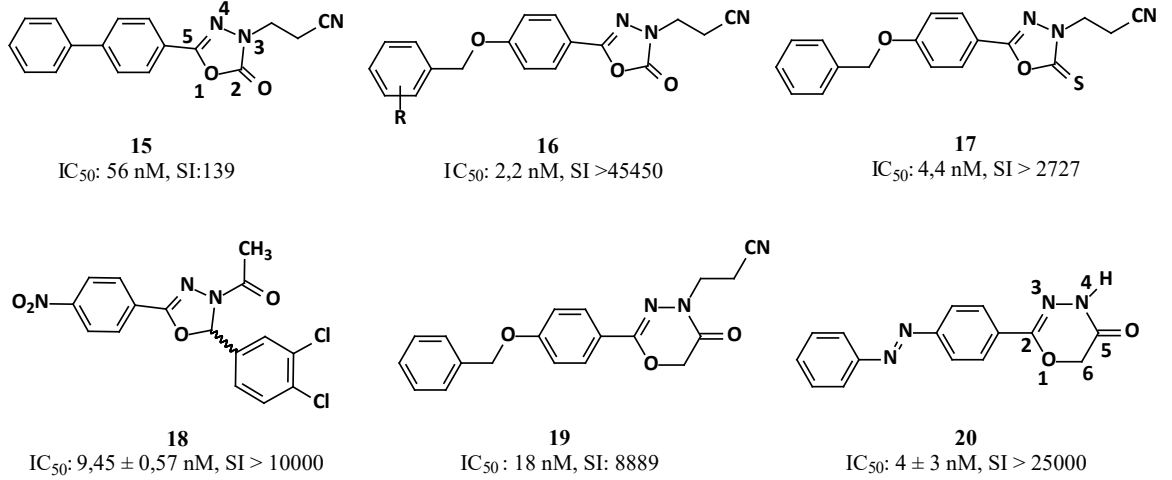
Oksadiazol ve Oksadiazin Türevleri

Diazaheterosiklik bileşiklerden geniş bir aktivite perspektifine sahip olan 1,3,4-okzadiazol ve 1,3,4-oksadiazinon türevlerinin 2., 3., 5. ve 2., 4., 5. konumlarındaki süstitüsyonlara bağlı olarak değişik derecelerde MAO-B inhibisyon aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Fathi Mazouz et al., 1988; F. Mazouz et al., 1990).

5 Numaralı konumda bifenil, 3 numaralı konumda 2-siyanoetil taşıyan 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-on türevlerinin, **Bileşik 15**, reversibl ve selektif MAO-B inhibitörü etkiye sahip olduğu, 5 numaralı konumda

bifenil yerine fenil türevlerinin arasına metilen oks grubunun girmesi ile oluşturulan benziloksifenil türevlerinin, **Bileşik 16**, daha yüksek MAO-B inhibitör aktivitesi ve izoform selektivitesi gösterdiği, benzil grubuna elektron çekici veya salıcı herhangi bir grubun (R) bağlanmasıyla da inhibitör aktivitenin önemli biçimde azaldığı (R:4-NO₂, IC₅₀:5,5 μM, SI:200) bildirilmiştir (F. Mazouz et al., 1993).

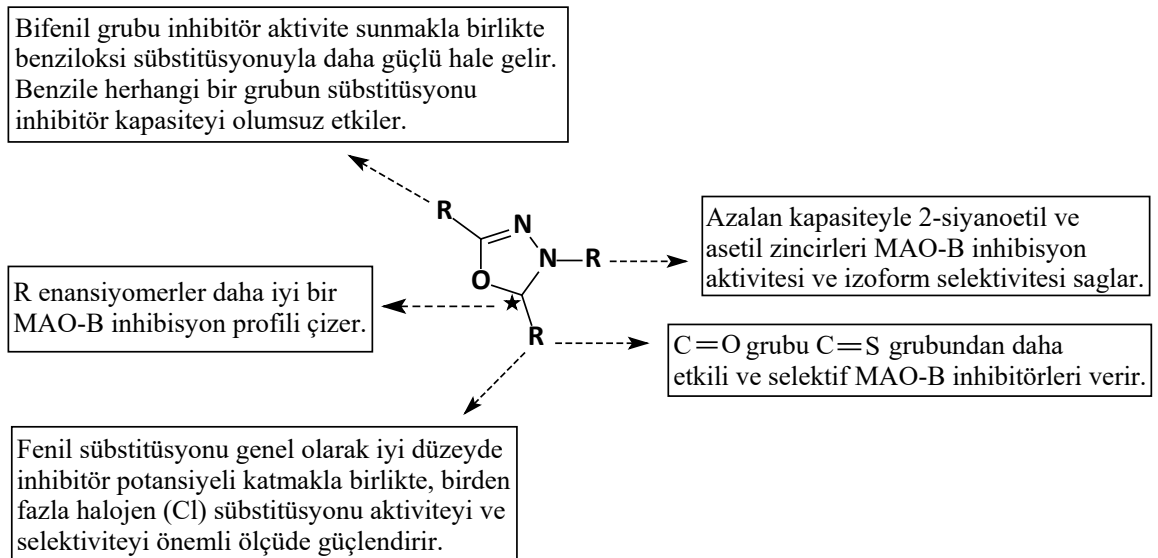
1,3,4-Oksadiazol-2(3H)-on'un 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyon ile yer değiştirdiği **Bileşik 17**'ün inhibisyon aktivitesinin iki kat (IC₅₀: 4,4 nM), izoform selektivitesinin ise on altı kat azaldığı (SI > 2727) kaydedilmiştir (F. Mazouz et al., 1993).



Şekil 6. MAO-B inhibitörü oksadiazol ve oksadiazin türevleri

MAO-B selektivitesi gösteren 3-asetil-2,5-diaril-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında 2. konumda 3,4-diklorofenil taşıyan **Bileşik 18**'in (IC₅₀: 9,45 ± 0,57 nM, SI > 10000), 4-klorofenil taşıyan türevden (IC₅₀: 121,62 ± 9,63 nM, SI > 822) daha aktif ve selektif olduğu ve yapılan moleküler modelleme çalışmalarında klor atomlarının enzimin aktif bölgesinde hidrofobik bağlantılar kurulması için önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 2. konumdaki kiral merkezden dolayı R enansiyomerin rasemata göre daha etkili ve daha selektif MAO-B inhibisyonu gösterdiği saptanmıştır. Genel olarak bu türevlerin izoster N1-tiyokarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-(1H)-pirazol türevlerinden de daha iyi MAO-B inhibisyonu profili çizdiği bildirilmiştir (Elias Maccioni et al., 2011; Distinto et al., 2016).

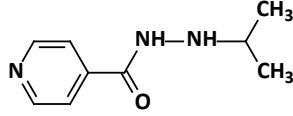
1,3,4-Oksadiazol-2(3H)-on türevlerinin altılı halka izosteri olan 1,3,4-oksadiazin-5(6H)-on türevleri de MAO B inhibitör açısından incelenmiş ve benzer şekilde 2 numaralı konumda 4-(benziloksi) fenil taşıyan 1,3,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerinin, **Bileşik 19**, beşli halka izosterinden daha az olmakla birlikte iyi düzeyde MAO-B inhibitör aktivitesi ve selektivitesi gösterdiği belirtilmiştir (F. Mazouz et al., 1993). Bu türevlerde 2 numaralı konumdaki fenil halkaları arasında CH₂O ara zincirinin yerini N=N bağının alması ile elde edilen 2-[4-(fenildiazenil)fenil]-4H-1,3,4-oksadiazin-5(6H)-on türevlerinin, **Bileşik 20**, inhibitör aktivitelerinde ve selektivitelerinde önemli artış meydana geldiği ve moleküler modelleme çalışmalarında bu grubun enzim inhibitör etkileşimi için önemli olduğu bildirilmiştir (Lee et al., 2017).



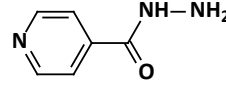
Şekil 7. MAO-B inhibitörü oksadiazol türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Tiyazol Türevleri

İproniazid ve izoniazid gibi hidrazin taşıyan bileşiklerin (Şekil 10) antidepresan aktivitelerini MAO enzim inhibisyonu üzerinden göstermeleri



Iproniazid



Isoniazid

Şekil 8. Antitüberküloz etkili Bileşikler

Konu üzerinde yapılan çalışmalar ile 2. konumunda sübtitüe benzoilhidrazin taşıyan (1-[(3,5-dimetoksi-4-etoksi)benzoil]-2-(4-feniltiyazol-2-il)hidrazin), **Bileşik 21**, sübtitüe benzilidenhidrazin taşıyan (1-[(3,4-metilendioksi)benziliden]-2-(4-metiltiyazol-2-il)hidrazin) **Bileşik 22**, veya sübtitüe benzilhidrazin taşıyan (1-[(3,4-metilendioksi)benzil]-2-(4-metiltiyazol-2-il)hidrazin), **Bileşik 23**, türevlerin serideki diğer bileşiklere kıyasla daha etkin ve selektif MAO-B inhibitörleri olduğu ve moleküler modelleme çalışmalarında fenil halkası üzerinde elektronca zengin metoksi sübtitüentinin ve benzil yapısının enzimin aromatik bölgesinde kurduğu etkileşimlerle selektiviteyi arttırmaya katkı sağladıkları bildirilmiştir (Mazzone et al., 1992; Pignatello et al., 1994; Raciti et al., 1995; Gritsch et al., 2001).

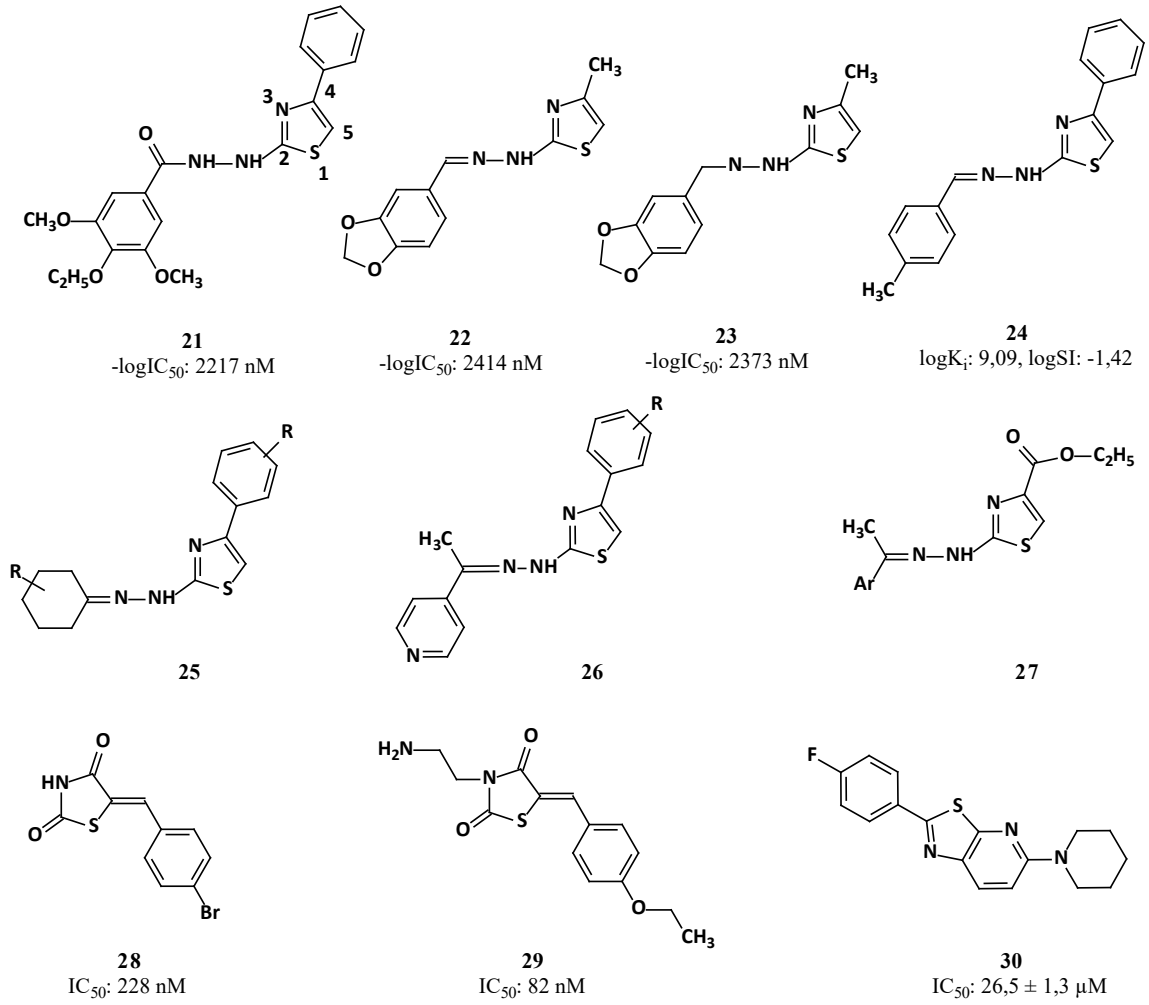
Bileşik 21'in yapısındaki 4-fenil sübtitüentinin tiyazol-2-il-hidrazin türevlerinin aktivitesine katkısından hareketle 1-(4-metoksibenziliden)-2-(4-feniltiyazol-2-il)hidrazin türevi, **Bileşik 24**, sentezlenmiş ve bu türev üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında fenil halkasının enzimin aktif bölgesinde yaptığı hidrofobik etkileşimler ve tolüenin Phe199 amino asiti ile kurduğu hidrojen bağının selektiviteyi sağladığı üzerinde durulmuştur (Chimenti et al., 2007). 4-Fenil halkasına yapılan halojen sübtitüsyonunun ise her iki izoforma karşı da etkisiz bileşiklerle sonuçlandığı bildirilmiştir (Distinto et al., 2012).

Benzil grubu yerine sikloalkil (pentil, hegzil, heptil) halkaların getirildiği sikloalkilidentiyaazol-2-il-hidrazin türevlerinin, **Bileşik 25**, daha etkili ve selektif MAO-B inhibisyon aktivitesi sergiledikleri kaydedilmiştir. Sikloalkil halkası üzerinde metil grubu taşıyan 2-(2-metilsiklohegziliden)-[4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il]hidrazin türevi (IC_{50} : $9,8 \pm 0,97$ nM) 4485 selektivite indeksi (SI) değeri ile serinin en selektif üyesi olurken metil grubunun 3. konuma

hidrazin yapısının MAO enzimi için farmakofor olabileceğini göstermiş ve tiyazol çekirdeğinin hidrazin ile birleştirildiği tiyazol-2-il-hidrazin türevleri sentezlenmiştir (Johnson, 1976).

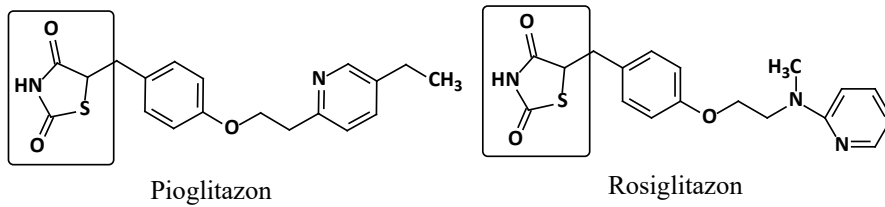
geçmesi ve tiyazolün 4 numaralı konumundaki 4-nitrofenil yerine 2,4-difluorofenil grubunun getirilmesi ile selektivite indeksi ve inhibitör aktivite yüzde elli oranında azalmıştır. Siklohegzil yapısındaki türevlerin diğer sikloalkil türevlerinden daha etkili ve daha selektif MAO-B inhibisyonu göstermelerinin yanısıra, halkadaki stereojenik merkezden dolayı R enansiyomerlerin rasematlarından daha etkili ve daha selektif inhibisyon aktivitesine sahip oldukları bildirilmiştir (Chimenti et al., 2008; Chimenti et al., 2010b; Chimenti et al., 2010c).

Benzil ve sikloalkil gruplarının izoster piridin halkası ile değiştirildiği (1-[4-(2-metoksifenil)tiyazol-2-il]-2-[1-(piridin-4-il)etiliden]hidrazin) bileşiği (IC_{50} : $3,81 \pm 0,12$ μ M, SI:119) irrevesibl olarak mikromolar inhibisyon değeri ile oldukça iyi inhibisyon profili göstermiştir (Chimenti et al., 2010a). Piridinli türevlerin inhibisyona katkısının görülmesi üzerine tiyazol halkasının 2 numaralı konumunda piridiletildenhidrazin grubu sabit tutularak, 4 numaralı konuma 4-fluoro, 4-siyano, 4-nitro ve 2,4-difluorofenil türevleri getirilerek hazırlanan bileşiklerin, **Bileşik 26**, selektif ve reversibl MAO-B inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. İncelenen bileşikler arasında serinin en aktif üyesinin 1-[1-(piridin-3-il)etiliden]-2-[4-(4-fluorofenil)tiyazol-2-il]hidrazin bileşiği (IC_{50} : $1,7 \pm 0,12$ nM, SI >58,820) olduğu bulunmuştur. Ayrıca piridil halkası yerine getirilen 1-naftil, 3-indolil, benzodioksol-5-il ve kumarin-3-il halkalarının sterik engel oluşturarak enzimle etkileşimi zayıflattığı kaydedilmiştir (Secci et al., 2012). 2 Numaradaki piridil grubu yerine 3-tiyenil, (IC_{50} : 350 ± 26 nM, SI:285) ve 3-indolil (IC_{50} : 851 ± 64 nM, SI:117) halkalarının, 4-fenil halkasının yerine de alifatik karbetoksi (COOEt) grubunun getirildiği türevlerin, **Bileşik 27**, selektivite indeksleri daha iyi olmakla beraber MAO-B inhibitör özelliklerinin güçlenmediği gösterilmiştir (Carradori et al., 2013).



Şekil 9. MAO-B inhibitörü tiyazol türevleri

Antidiyabetik bileşiklerden pioglitazon ve rosiglitazonun parkinsonlu hayvan modellerinde MAO-B enzimini inhibe ederek nöroprotektif etki gösterdiği keşfedilmiştir (Quinn et al., 2008; Schintu et al., 2009).



Şekil 10. MAO-B inhibisyonu gösteren antidiyabetik Bileşikler

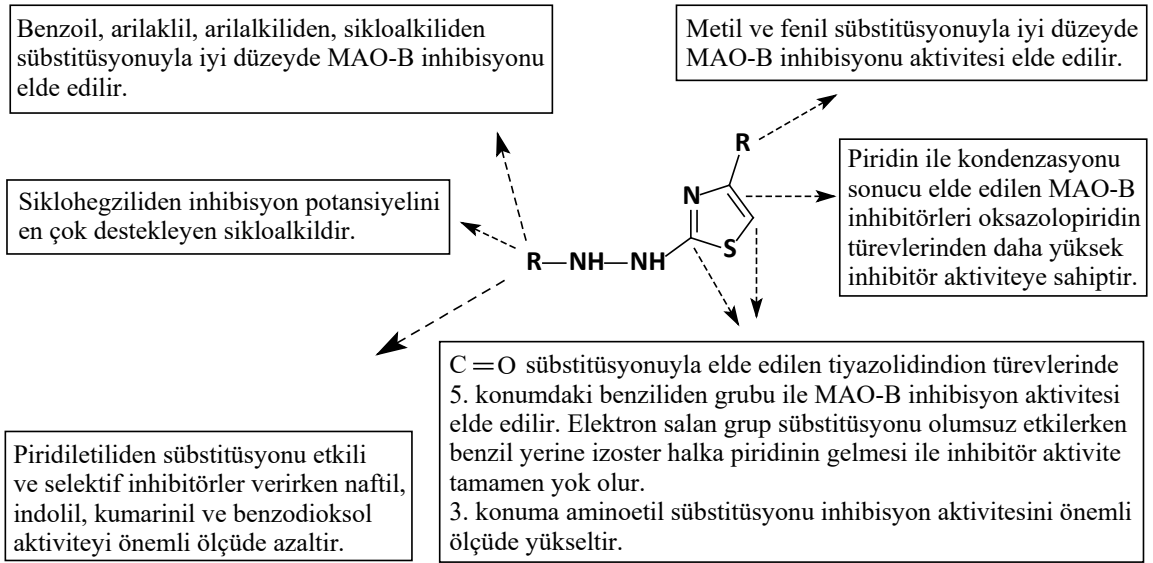
Bu bileşiklerde MAO-B inhibisyon aktivitesine 2,4-tiyazolidindion yapısının katkısı olduğu düşünülerek *N*-nonsüstitüe tiyazolidindion türevleri hazırlanmış ve bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında 5-benziliden halkası üzerine getirilen süstitüentlerden metil ve hidroksil gruplarının varlığının inhibitör aktiviteyi olumsuz

etkilediği, halojen süstitüsyonu ile aktivitenin arttığı, benziliden yerine izoster piridin halkasının getirildiği türevlerde ise aktivitenin tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (Carroll et al., 2011). 28 nolu bileşik üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında tiyazolidindion parçasının FAD kofaktörünün flavin grubuna yöneldiği, karbonil gruplarından birinin

su molekülleriyle kurduğu hidrojen bağıyla substrat kavitesinde Cys172 ve Tyr188 amino asitleriyle köprü oluşturduğu, 4-bromofenil halkası ile Tyr60 arasında hidrofobik etkileşimler meydana geldiği gözlenmiştir (Geldenhuys et al., 2012). 2010 Yılında 3-aminoetil-5-(4-etoksibenziliden)tiyazolidindion, **Bileşik 29**, üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında ise tiyazolidindion parçasının FAD kofaktörüne yönelerek etkileşim kurduğu, tiyazol halkasının 3 numaralı konumundaki aminoetil grubunun aktiviteyi referans bileşiklere göre 100 kat artırdığı, 5 numaralı konumdaki fenil halkasının para konumundan süstitü edilmesinin de aktiviteyi daha çok artırdığı bildirilmiştir (Geldenhuys et al., 2010).

Piridin izoster halkasının MAO-B inhibisyon aktivitesine katkı sağlamasından yola çıkılarak

sentezlenen oksazolopiridin ve tiyazolopiridin kondanse bileşiklerinden 5-(piperidin-1-il)-2-feniloksa(tiya)zopiridin türevlerinin, 5-(*N*-metilamino), 5-(*N*-siklohegzilamino) ve 5-(*N*-benzilamino) türevlerine göre daha etkili ve daha selektif MAO-B inhibisyonu gösterdikleri bildirilmiştir. Yapı-aktivite çalışmalarında kondanse halkanın 2 numaralı konumundaki fenil halkasına *meta/para*-fluoro ve *orto*-kloro süstitüsyonunun aktiviteye önemli ölçüde katkı sağladığı görülürken, moleküler modelleme çalışmalarıyla enzimin aktif bölgesindeki Cys172 amino asitine daha yakın duran S atomunun daha güçlü Van der Waals etkileşimleri kurması nedeniyle 5-(piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-tiyazolopiridin yapısındaki **Bileşik 30**'un izoster oksazolopiridin türevinden 10 kat daha iyi MAO-B inhibisyon profili gösterdiği kaydedilmiştir (Park et al., 2013).



Şekil 11. MAO-B inhibitörü tiyazol türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Propargilamin Türevleri

Düz zincirli alifatik aminlerin MAO-B izoformuna gösterdiği yüksek afinite irreversible MAO-B inhibitörü *N*-alkil-*N*-metilpropargilaminler üzerinde çalışmaların başlamasına ışık tutmuş ve 3-süstitüamino-1-propin olarak ifade edilen propargilamin farmakoforik çekirdeğini taşıyan çok sayıda molekül sentezlenmiştir (Yu, 1989).

MAO-B inhibisyonu gösteren *N*-(2-butyl)-*N*-metilpropargilamin, **Bileşik31**, ve ilgili türevler üzerinde gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında propargil grubunun 3-bütinil, alilil ve siyanometil grubu ile yer değiştirmesinin MAO inhibitör aktivitede azalmaya yol açtığının görülmesi propargil yapısının aktivite için esas olduğunu göstermiştir, **Bileşik 32**, ($IC_{50} > 10^{-3}$ M). *N*-metil grubunun kaldırılması, **Bileşik 33** ($IC_{50} > 10^{-4}$ M), veya yerine etil grubunun

gelmesinin ($IC_{50} > 10^{-3}$ M) MAO-B inhibitör aktiviteyi ve selektiviteyi azalttığı, alkil yan zincirinde olefinik yapının aktiviteye ve selektiviteye katkısının olmadığı, alkil grubuna hidroksil ve karbetoksi süstitüsyonunun MAO inhibitör özelliği önemli derecede azalttığı, alkil zincirinin uzamasının artan lipofilisiteden dolayı MAO-B izoformuyla etkileşimi artırarak *N*-(2-hegzil)-*N*-metilpropargilamin bileşiğinde görüldüğü üzere MAO-B inhibisyon kapasitesini artırdığı görülmüştür, **Bileşik 34**. Bununla birlikte alkil zincirinin α karbon atomundaki kiraliteden dolayı *R* enansiyomerlerin *S* enansiyomerlerinden daha etkili ve selektif MAO-B inhibisyon profili çizdiği belirtilmiştir (Yu et al., 1992a, 1992b, 1993).

Selektif MAO-B inhibitörü olduğu bilinen ve parkinsonda kullanılan Rasagilin (*N*-propargil-1-(*R*)-aminoindan), **Bileşik 35**, ve analoglarının alifatik

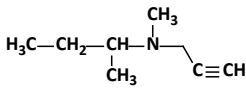
propargilaminlerde olduğu gibi S enansiyomerlerinin R enansiyomerlerine göre MAO-B inhibitör aktivitelerinin düşük olduğu, indan halkasına hidroksil grubu sübstütüsyonunun MAO-B inhibitör aktiviteyi düşürdüğü (IC₅₀: 200 nM), Rasagiline en yakın inhibitör aktiviteye sahip analogun ise N-metil-N-propargil-1-(R)-aminoindan türevi (IC₅₀: 10 nM) olduğu bildirilmiştir (Hubalek et al., 2004).

Rasagilin bileşiğindeki indan halkası yerine alfa metilfenetil grubunun getirilmesi ile irreversible ve MAO-B selektif etkili Selegilin, **Bileşik 36**, bileşiği geliştirilmiştir. Bu yapı üzerinde aktivitenin güçlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda fenil grubuna benzilamin sübstütüsyonu ile elde edilen yeni bileşiklerin Selegilinden düşük olmakla birlikte genel olarak iyi düzeyde MAO-B inhibisyonu sergiledikleri görülmüştür. Elde edilen türevler içinde en yüksek inhibitör aktiviteye ve izoform selektivitesine benzil grubunun *orto* konumunda hidroksil taşıyan **Bileşik 37**'nin sahip olduğu, halkaya ikinci bir hidroksil grubunun veya metoksi, fluoro, dimetilamino girişinin aktiviteyi azalttığı, benzilamino yerine izoster piridil halkasının geldiği türevlerin azalmış selektiviteyle birlikte MAO-B inhibitör aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Bileşik 37 ile yapılan moleküler modelleme çalışmalarında propargilamin grubunun enzimin aktif bölgesinde Tyr394 ve Tyr435 amino asitleri arasında π-π etkileşimleri kurarak flavin kofaktörüne yöneldiği, benzil halkasının Ile171, Cys172, Ile198, Ile199, Gln206, Tyr326 ve Phe343 amino asitleriyle çevrili hidrofobik pakete yerleştiği ve hidroksil grubunun Pro102 amino asitinin karbonil grubu ile H bağı kurduğu gözlenmiştir (S. Xie et al., 2015).

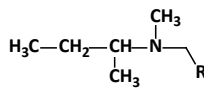
Alfa metilfenetil grubu yerine beta metilidenfenetil

grubunun getirildiği türevler serinin en etkili türevleri olmuş, N-(2-aril-prop-2-en-1-il)propargilamin türevlerinin fenil halkasına para konumundan yapılan halojen sübstütüsyonunun, **Bileşik 38**, iyi düzeyde inhibitör aktivite sergilediği, disübstitüe fenil halkası taşıyan türevlerin genel olarak daha iyi bir inhibisyon profili çizdiği ve fenil yerine 2-furil/2-tiyenil halkalarının geldiği bileşiklerin (IC₅₀:0,72 nM, SI:2638/ IC₅₀:3,4 nM, SI:735) ise nonsübstitüe fenil halkası taşıyan türevden (IC₅₀: 60 nM, SI: 58) daha yüksek MAO-B inhibitör aktivite ve selektivite gösterdiği bildirilmiştir, **Bileşik 39**(Huleatt et al., 2015).

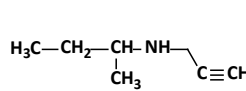
Propargilaminin farmakoforik olarak etkin olduğu bilinen 1,2,3-triazol halkası ile sübstütüsyonu sonucu elde edilen türevlerin MAO-B inhibisyon potansiyellerinin zayıf ve nonselektif olduğu ve triazol halkasının fazla polar olmasının ve bu bileşiklerin enzimin aktif bölgesine göre fazla küçük kalmasının aktivite profilinin zayıflığında etken olabileceği bildirilmiştir, **Bileşik 40**. Bundan yola çıkılarak triazolün 1. konumundaki alkil grubu yerine benzil halkasının getirilmesiyle oluşturulan **Bileşik 41**'in artan lipofilitiyle birlikte MAO-B inhibisyon kapasitesinin arttığı görülmüştür. Moleküler modelleme çalışmalarında propargilamin grubu ile triazol halkası arasında benzen halkasının girdiği türevlerin daha iyi MAO-B inhibisyon potansiyeli göstermesi bilgisi üzerine hazırlanan türevlerden en etkili türevin N-metil-N-[4-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]benzil]-N-propargilamin türevi, **Bileşik 42**, olduğu bulunmuştur. Ayrıca triazol ve propargilamin gruplarının benzil halkasına *meta* konumundan bağlanmasının enzimin aktif bölgesinde sterik engel oluşturduğu bu yüzden aktivitenin *para* analoguna göre yaklaşık 100 kat düşük olduğu belirtilmiştir (Di Pietro et al., 2016).



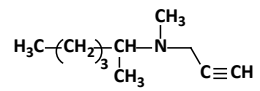
31
IC₅₀: 1400 ± 100 nM



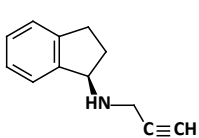
32



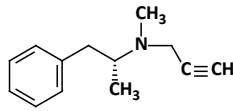
33



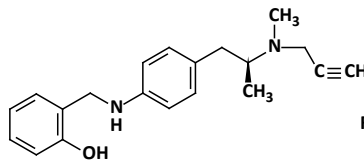
34
IC₅₀: 83 ± 2 nM



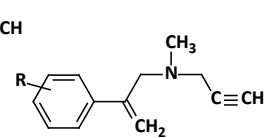
35
IC₅₀: 14 nM



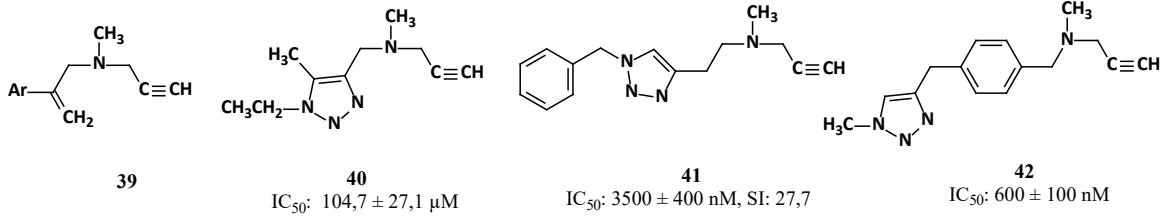
36
IC₅₀: 18,5 ± 2 nM, SI: 37945



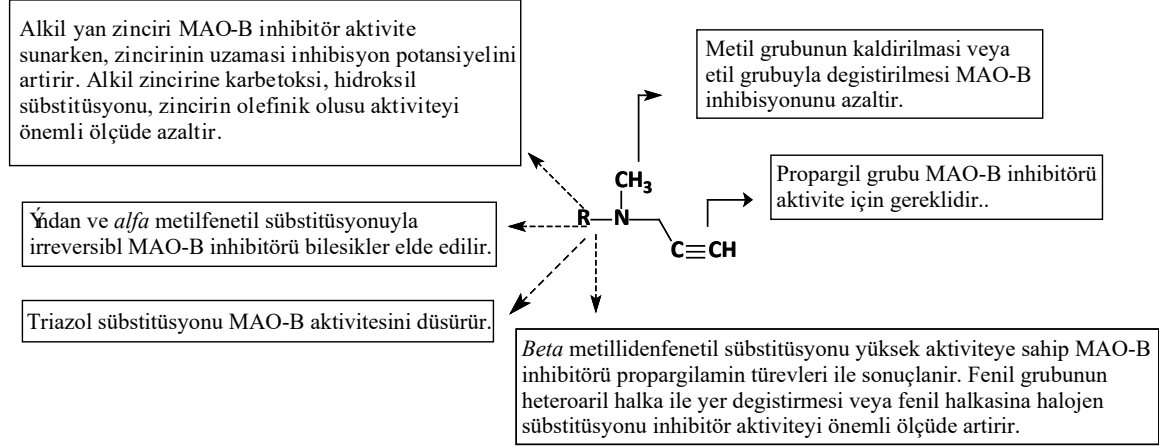
37
IC₅₀: 210 ± 40 nM, SI:25,6



38



Şekil 12. MAO-B inhibitörü propargilamin türevleri



Şekil 13. MAO-B inhibitörü propargilamin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Ksantin Türevleri

Parkinsonlu hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda (*E*)-8-(3-klorostiril)kafeinin, **Bileşik 43**, nöroprotektif etki göstermesi bileşiğin MAO-B izoenzimini inhibe etmesine bağlanmıştır. Bu da ksantin (1*H*-purin-2,6-dion) türevlerinin MAO-B inhibisyonu açısından değerlendirilebileceğini düşündürmüştür (J.-F. Chen et al., 2001).

Selektif A_{2A} reseptör antagonisti 1,3-disübstütüe ksantin türevlerinin MAO-B inhibisyon potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalarda ksantin çekirdeğinin 1,3-dimetil grupları yerine etil grubunun geldiği (K_i: 30 µM), 8 numaralı konumdaki stiril çift bağının doyurulduğu (K_i:30 µ), ve 7. konumdaki metilin uzaklaştırıldığı (K_i:8 nM) bileşiklerin MAO-B inhibitör aktivitelerinin azaldığı, stiril halkasının 3 numaralı konumuna elektronegatif grupların getirilmesinin ise inhibitör aktiviteyi arttırdığı kaydedilmiştir (Petzer et al., 2003).

Moleküler modelleme çalışmalarında stiril halkasının 3. ve 4. konumlarındaki sübstütentlerin hacimlerinin ve lipofilik karakterlerinin artmasıyla enzimin hidrofobik aminoasitlerden oluşan giriş kavitesiyle etkileşimi arttırdığı, 3. konumda elektron çekici grup varlığı ile oluşan kısmi pozitif yüklenmenin giriş kavitesinde elektrostatik etkileşimlere olanak sağladığı bildirilmiştir (Vlok et al., 2006).

Ksantin halkası yerine benzimidazolün geldiği (*E*)-2-stirilbenzimidazol türevlerinin etkili üyesi (*E*)-1-metil-2-(4-trifluorometilstiril) benzimidazol bileşiğinde görüldüğü üzere stiril halkasının 4. konumunda hacimli ve lipofilik sübstütentlerin MAO-B inhibisyonu aktivitesini artırdığı belirtilmiştir, **Bileşik 44**. Bununla birlikte benzimidazol türevlerinde ksantin analoglarından genel olarak daha düşük MAO-B inhibisyon aktivitesi görülmüş ve bu durum ksantin çekirdeğindeki iki karbonil oksijeninin sağladığı polaritenin enzimin substrat kavitesinde yer alan polar amino asitlerle (Tyr398, Tyr435) ve FAD kofaktörüyle daha güçlü etkileşim yapmasıyla açıklanmıştır (van den Berg et al., 2007).

Ksantin çekirdeği ile 8-stiril halkaları arasında daha uzun doymamış zincir taşıyan (*E,E*)-8-(4-fenilbütadien-1-il)kafein türevlerinin, (*E*)-8-stirilkafein türevlerinden daha yüksek MAO-B inhibisyonu sergilediği görülmüştür. Serideki en etkili MAO-B inhibitörü (*E,E*)-8-[4-(3-bromofenil) bütadien-1-il]kafein, **Bileşik 45** olurken ksantin çekirdeğindeki 1., 3. ve 7. metil gruplarının etil ile yer değiştirdiği türevlerde inhibisyon aktivitesinin azaldığı veya kaybolduğu belirlenmiştir (Pretorius et al., 2008).

Kafeinin 8 numaralı konumuna benziloksi grubunun getirilmesiyle elde edilen 8-benziloksikafein

analoglarının genel olarak (E)-8-stirilkafein türevlerine çok yakın MAO-B inhibisyonu gösterdikleri, stiril ve benziloksi yan zincirlerinin enzimin aktif bölgesine bağlanma açısından benzer özellikler taşıdıkları bildirilmiştir. Moleküler modelleme çalışmalarında kafein çekirdeğinin substrat kavitesine, benziloksi parçasının giriş kavitesine yöneldiği ve 8-stirilkafein analoglarında olduğu gibi benziloksi parçasının 3. konumuna elektron çekici ve lipofilik grupların geldiği türevlerde enzimin giriş kavitesiyle etkileşmesinin arttığı tespit edilmiştir. 8-(3-Bromobenziloksi)kafein, **Bileşik 46**, en yüksek MAO-B inhibitörü aktiviteye sahip bileşik olmuştur (Strydom et al., 2010). Bununla birlikte benziloksi türevlerinin genel olarak düşük izoform selektivitesi sergilemesinin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte yapılan moleküler modelleme çalışmalarında benziloksi zincirinin MAO-B enziminin aktif bölgesiyle etkileşimi için ara zincirinin ksalığı üzerinde durulmuştur.

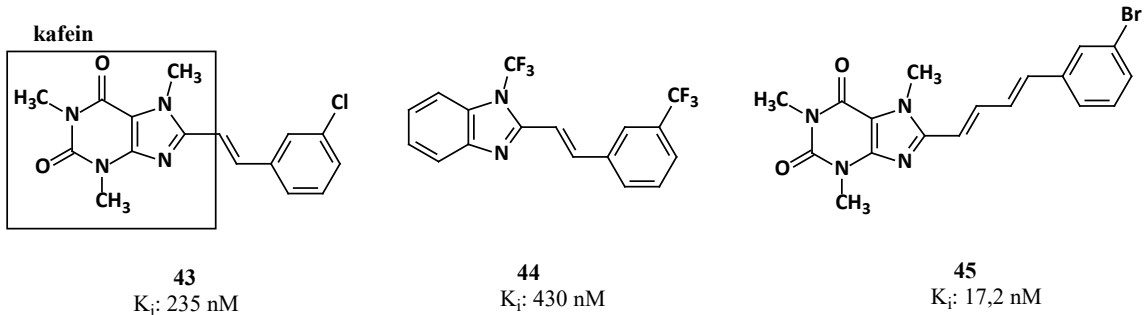
Farklı zincir uzunluğuna sahip 8-ariloksikafein türevleri ile gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında dört atomluk ara zincir uzunluğuna sahip **Bileşik 47**, 8-(3-fenilpropoksi)kafein (K_i :45 nM, SI: 52,63) ve 8-(2-fenoksietoksi)kafein (K_i :280 nM, SI:277,78) bileşiklerinin, üç atomlu ve beş atomlu ara zincir taşıyan 8-(3-feniletoksi)kafein (K_i :2160 nM, SI:2,56) ve 8-(2-(benziloksi)etoksi) (K_i :2760 nM, SI: 21,28) türevlerinden daha yüksek inhibitör aktivite ve selektivite gösterdiğinin bulunmuş olması dört atomluk ara zincir uzunluğunun MAO-B inhibisyonu ve izoform selektivitesi için optimal olduğunu açığa çıkarmıştır (Strydom et al., 2011).

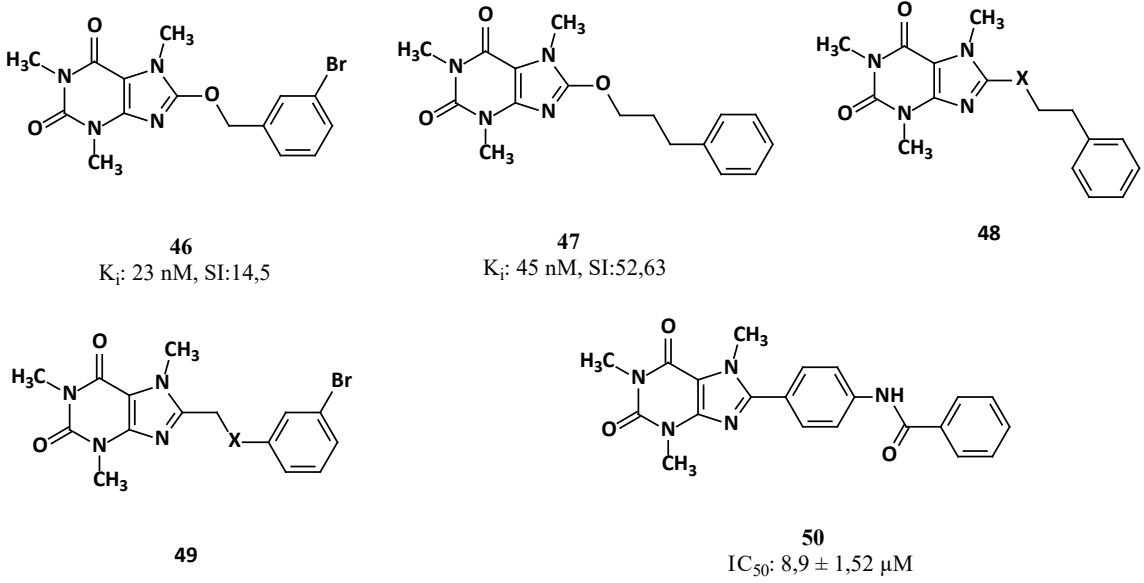
8 Numaralı konumda üç atomlu etiloksi taşıyan türevlerin etilamino ve etiltiyo izosterleri hazırlanarak MAO-B inhibitör etkilerine bakılmış ve etiltiyo taşıyan kafein türevlerinden, 8-[(2-feniletil)sülfonil]kafein (IC_{50} :223 \pm 10 nM, SI:91,9) bileşiğinin etilamino türevinden (IC_{50} :17,6 \pm 2,48 μ M, SI: 2,46) 78 kat daha iyi inhibisyon gösterdiği bulunmuştur, **Bileşik 48**. Enzimle etkileşimleri ve bağlanma modelleri benzerlik gösteren bu iki analogun bu kadar farklı inhibisyon kapasitesi sergilemelerinin nedeni incelendiğinde

tam olarak açıklanamamakla birlikte tiyo ve amino grupları arasındaki iyonizasyon kapasitesi farkının türevlerin enzime afinitesini etkilediği ve bunun farklı K_i değerleri olarak sonuca yansıdığı öngörülmüştür (Booyesen et al., 2011). Takiben etiltiyo zincirinin etil ucuna bağlı nonsüstitüe fenil taşıyan türevler üzerinde yapılan modifikasyonlarla MAO-B inhibitör aktivitesi ve izoform selektivitesi önemli ölçüde gelişmiş türevler elde edilmiştir. Serinin en etkili üyesi fenil halkasının 3 numaralı konumunda trifluorometil taşıyan bileşik olmuştur. Bu bileşik, nonsüstitüe analogundan 16 kat daha etkili bulunmuştur (IC_{50} :17 \pm 7 nM, SI: 8294). Ayrıca fenil halkasının meta ve para konumuna halojen ve alkil süstitüsyonunun aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir (Mostert et al., 2012).

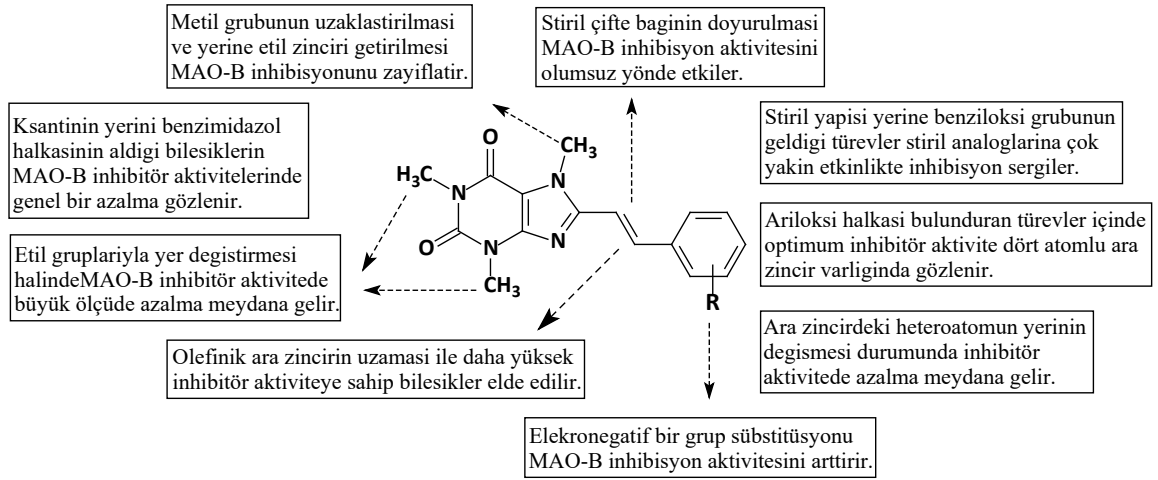
Bileşik 46'da olduğu üzere kafein çekirdeğinin 8 numaralı konumunda benziloksi grubu yerine heteroatomun yerinin değiştiği feniloksimetil (IC_{50} :148 \pm 2 nM, SI:230) ve feniltiyometil (IC_{50} :4,9 \pm 1,04 μ M, SI:5) yan zincirinin getirilmesi ile hazırlanan türevlerin MAO-B inhibisyon aktivitelerinde Bileşik 46'ya oranla azalma olduğu, kükürtlü türevin oksijenli türevden daha zayıf inhibisyon potansiyeline sahip olduğu gözlenmiştir, **Bileşik 49**. Bu bileşiklerin MAO-B enziminin aktif bölgesinde benzer bağlanma oryantasyonu göstermelerine rağmen farklı inhibisyon profili çizmelerinin nedeni olarak moleküldeki kükürt atomu ile enzimin Tyr426 amino asiti arasındaki MAO-B inhibisyonunu zayıflatacak Van der Waals etkileşmelerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (Okaecwe et al., 2012).

Ksantin halkasının 8 numaralı konumuna arilkarbonilamino süstitüentinin bağlı olduğu aril grupları getirilerek hazırlanan türevlerin MAO-B inhibitör etkileri incelenmiş, fenil üzerindeki amid grubunun *para* yerine *meta* konumundan bağlandığı türevlerde etkinin azaldığı, **Bileşik 50**'de görüldüğü üzere karbonil grubuna bağlı fenilin nonsüstitüe olduğu türevlerin metil, metoksi süstitüe türevlere göre daha yüksek etki gösterdiği belirtilmiştir (Song et al., 2012).





Şekil 14. MAO-B inhibitörü ksantin türevleri



Şekil 15. MAO-B inhibitörü ksantin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

İzatin Türevleri

İzatinin kısmi olarak MAO-B enzimini inhibe ettiği ve izatin-hMAO-B enzim kompleksinde izatindeki amin grubunun enzimin substrat bölgesine bağlandığı, 2. konumdaki karbonil oksijeninin enzimdeki aktif bölge ile hidrojen bağı kurduğu, izatin halkasının 5. konumuna getirilen süstitüentlerin ise doğrudan enzimin giriş kavitesine yöneldiği belirlenmiştir (IC₅₀:8566 ± 530 nM) (Hubalek et al., 2005).

Stiril yan zincirinin kafein bileşiklerinin MAO-B inhibisyonu potansiyelini artırmasından yola çıkılarak sentezlenen (*E*)-5-stirilizatin, **Bileşik 51** ve (*E*)-6-stirilizatin, **Bileşik 52**, türevleri izatinden çok

daha yüksek inhibitör aktivite gösterirken (208 ve 19 kat fazla) moleküler modelleme çalışmalarında bu aktivite artışının stilril grubunun enzimin giriş kavitesinde ile 199 amino asiti ile kurduğu etkileşimden kaynaklandığı belirtilmiştir (E. M. Van der Walt et al., 2009). 5-Stiril grubu yerine 5-benziloksi grubunun geldiği **Bileşik 53**'de inhibitör konsantrasyon değeri 41.7 nM'dan 103 nM'a azalırken, 6-stiril grubu yerine 6-benziloksi grubunun geldiği **Bileşik 54**'de aktivite değeri 5-süstitüe türevlerinin tersi bir şekilde 404 nM'dan 138 nM değerine artmıştır. Bununla birlikte 5-(4-fenilbutil)izatin türevinin, **Bileşik 55**, izatinden 18500 kat fazla inhibitör aktivite göstermesi izatin analoglarında uzun yan zincirin MAO-B inhibisyonu

için önemli olduğunu göstermiştir (Manley-King et al., 2011b).

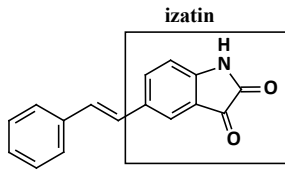
İzatin türevlerinin sahip olduğu MAO-B inhibisyonu potansiyeli göz önüne alınarak sentezlenen. 5-sübstüüftalimit türevleri üzerinde yapılan yapı-etki çalışmalarında ftalimit çekirdeğinin 5. konumundaki yan zincirine getirilen fenoksi (IC_{50} : $2490 \pm 5,7$ nM, SI: 1), benziloksi (IC_{50} : $43 \pm 8,1$ nM, SI: 59), ve fenetiloksi (IC_{50} : $17 \pm 2,6$ nM, SI: 129), gruplarının MAO inhibisyonuna ve selektivitesine etkisi feniletiloksi grubundan fenoksi türevine doğru, azaldığı tespit edilmiştir, **Bileşik 56**. Benziloksi grubunun fenil halkası üzerinde brom taşıyan bileşiğinin IC_{50} değerinin 43 nmdan 6.9 nm değerine yükseldiği görülmüştür (Manley-King et al., 2011a).

Ksantin türevlerinin 8 numaralı konumuna getirilen feniltiyometil grubunun MAO-B inhibisyon aktivitesine etkisinden hareketle 5 - benziltiyofalimit analogları hazırlanmış ve bu türevin 5 - benziloksiizatin, 8-benziloksikafein ve 8 - (benziltiy) kafein türevlerinden daha üstün MAO-B inhibisyon profili gösterdiği ayrıca ftalimit halkasının 5 numaralı konumunda benziloksi taşıyan türevden yaklaşık 10 kat daha etkin bulunmuştur, **Bileşik 57** (IC_{50} : 4,5 nM). Ancak 5-(benziloksi)ftalimit bileşiğinde görülen tersine, benzil halkası üzerine getirilecek halojen sübstütüsyonunun aktiviteyi olumsuz etkilediği belirlenmiştir (M. M. Van der Walt et al., 2012).

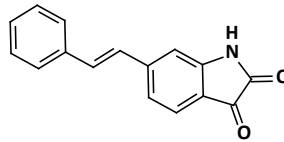
İzatin ve ftalimitin halka izosteri olan ftalit (2-benzofuran-1(3H)-on) halkasının 6. konumunun MAO-B inhibisyonu açısından izatin ve ftalimit

çekirdeğinin 5. konumu ile benzer öneme sahip olduğu düşünülerek 6-benziloksiftalit homologları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı inhibisyon aktivitesi gösterirken, en etkili ve en selektif ftalit türevinin 6-[(4-trifluorometil) benziloksi]ftalit, **Bileşik 58**, bileşiği olduğu ve ftalimit türevlerine benzer şekilde benziloksi halkasında halojen ve alkil taşıyan türevlerin nonsübstütü türevlerden daha yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca izatin analoglarına benzer şekilde yan zincire giren amin grubunun bu türevlerin inhibisyon kapasitesini olumsuz etkilediği hatta 6-benzilaminoftalit bileşiğinin MAO-B inhibisyonu sergilemediği görülmüştür (Strydom et al., 2013).

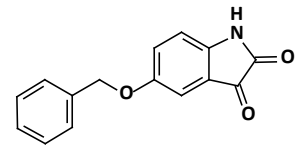
İzatin, ftalimit ve ftalit türevlerinin izosteri olan sesamol (5 - hidroksi - 1, 3 - benzodioksol) ve benzodioksan (2,3 - dihidro - 1, 4 - benzodioksin) yapılarına getirilen, 5-/6-benziloksi sübstütüsyonunun iyi düzeyde MAO-B inhibisyonu sergileyeceği öngörüsüyle 5-benziloksisesamol ve 6-benziloksibenzodioksan homologları hazırlanmış ve genel olarak bu türevlerin ftalit türevlerinden daha az inhibitör aktiviteye sahip olduğu, benzodioksan yapısındaki bileşiklerin sesamol türevlerinden daha etkili MAO-B inhibisyon aktivitesi gösterdiği ve benziloksi halkasının meta konumuna getirilen Br sübstütüsyonu ile en etkili **Bileşik 59**, **Bileşik 60** türevlerinin elde edildiği tespit edilmiştir (Engelbrecht et al., 2015). Benzer ftalit türevi (IC_{50} : $3,5 \pm 0,3$ nM, SI:180) ile karşılaştırıldığında MAO-B inhibisyon kapasiteleri ftalit > benzodioksan > sesamol şeklinde sıralanabilir.



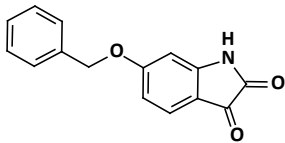
51
 IC_{50} : $41,7 \pm 1,8$ nM, SI:2,5



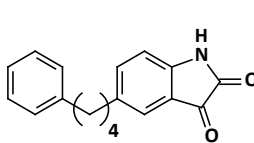
52
 IC_{50} : $444 \pm 12,2$ nM, SI:39



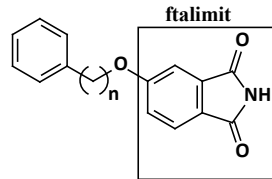
53
 IC_{50} : 103 ± 11 nM, SI:27,4



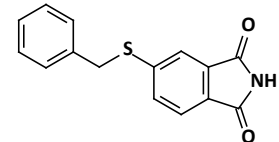
54
 IC_{50} : 138 ± 5 nM, SI:321



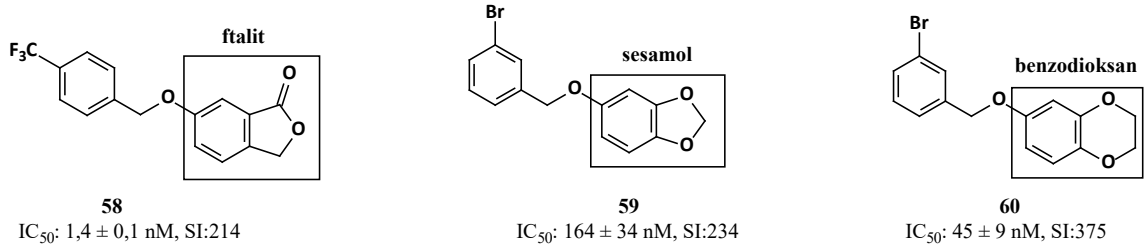
55
 IC_{50} : $66 \pm 0,01$ nM, SI:2030



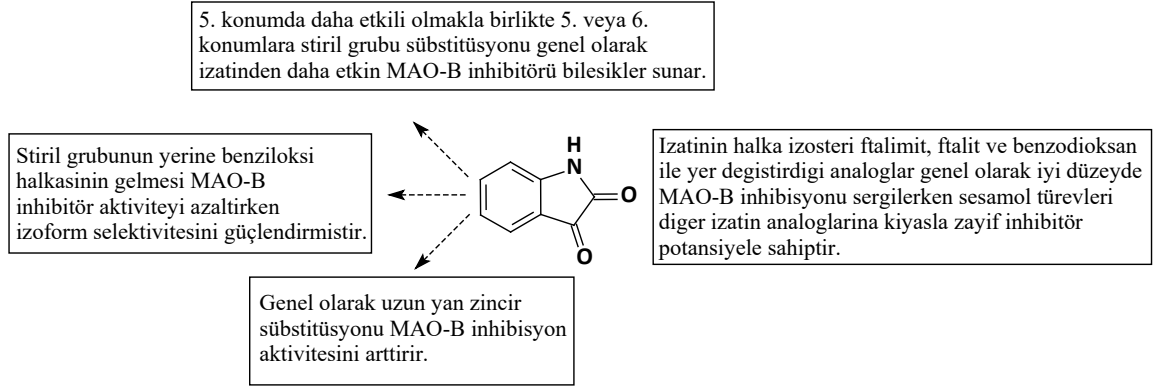
56



57
 IC_{50} : $4,5 \pm 0,4$ nM, SI:427



Şekil 16. MAO-B inhibitörü izatin türevleri



Şekil 17. MAO-B inhibitörü izatin türevlerinin yapı aktivite ilişkileri

Şalkon Türevleri

1,3-Difenilprop-2-en-1-on genel yapısına sahip şalkon bileşiklerinin MAO inhibitör etkileri üzerine ilk çalışma 1987 yılında *Glycyrrhiza uralensis* bitkisinden izole edilen 2,4,4' trihidroksi türevinin, **Bileşik 61**, rat karaciğerinde MAO inhibisyon aktivitesi göstermesi ile başlamış, ardından farklı doğal kaynaklı şalkon türevleri izole edilerek aktiviteleri incelenmiştir (Tanaka et al., 1987; Hatano et al., 1991; Pan et al., 2000; Haraguchi et al., 2004; Kim et al., 2013). Doğal şalkon bileşiklerindeki çalışmaları takiben A/B aromatik halkaları ile doymamış ara zincir üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak sentetik olarak kazanılan yeni bileşiklerin MAO inhibitör etkileri incelenmiştir.

A halkasının *orto* konumunda hidroksi grubu, *para* konumunda izopreniloksi (2-metil-2-büten), benziloksi, metoksi, hidroksi, sulfonil metil ve fluoro taşıyan, B halkasının *para* konumunda metil, metoksi, benziloksi ve klor bulunan şalkon türevleri sentezlenerek MAO inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Tüm türevlerin selektif olarak MAO-B inhibisyonu gösterdiği, A halkasında 2,4-dihidroksi (IC₅₀:4,4 nM) ve 2-hidroksi-4-metoksi (IC₅₀:5,1 nM), B halkasında klor bulunan bileşiklerin en yüksek aktiviteye sahip olduğu, **Bileşik 62**, izopreniloksi parçasının ise aktiviteyi önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir (Chimenti et al., 2009a; Helguera et

al., 2012). A halkasındaki metoksi grubunun *meta* konumuna geldiği türevlerde genel olarak aktivite düşerken, B halkasına *meta* konumundan brom girişinin, **Bileşik 63**, lipofilitiyi yükselterek enzimin giriş kavitesiyle etkileşimi artırdığı böylece inhibitör aktivitenin iyileştiği bildirilmiştir (Morales-Camilo et al., 2015). A halkasının *para* konumunda metoksi, B halkasının *orto* konumunda trifluorometoksi, (IC₅₀:16 nM), fluoro, (IC₅₀:56 nM), ve kloro, (IC₅₀:69 nM) gibi elektron çekici sübtütüentleri taşıyan türevlerin, **Bileşik 64**, elektron salıcı sübtütüent taşıyanlardan daha etkili/daha selektif olduğu ve enzim üzerinde yapılan kenetleme çalışmalarında A halkasındaki 4-metoksi grubunun enzimin Tyr398 ve Tyr435 amino asitlerinin arasında FAD kofaktörüne yakın biçimde konumlandığı bildirilmiştir (Choi et al., 2015).

Şalkonların yapısal analogları olarak N,3-difenilpropenamid, N,4-difenilbütenamid ve N,5-difenilpentandienamid türevleri sentezlenmiştir. A ve B halkaları arasındaki keton yapısının amid yapısına dönüştüğü anilid türevleri içinde N,4-difenilbütenamid türevlerinin N,3-difenilpropenamid analoglarına göre daha zayıf inhibisyon profili gösterdiği, en etkili ve en selektif anilid türevlerinin A halkasında halojen taşıyan N,3-difenilpropenamid türevleri olduğu belirtilmiştir, **Bileşik 65**. (L. Legoabe et al., 2011).

A ve B halkaları arasındaki keton köprüsünün

uzatılması ve A halkasının *orto* konumuna hidroksi grubu girişi ile elde edilen selektif MAO-B inhibitörü 1-(2-hidroksifenil)-5-fenil-penta-2,4-dien-1-on türevleri üzerinde gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında en yüksek aktiviteye sahip türevlerin önceki şalkonlara benzer şekilde A halkasının *para* konumunda metoksi (IC_{50} : $4,51 \pm 0,28$ nM, $SI > 22,173$) ve hidroksi (IC_{50} : $11,35 \pm 0,73$ nM, $SI > 1354$), B halkasının *para* konumunda klor taşıyan bileşikler olduğu görülmüştür, **Bileşik 66**. Ayrıca birden fazla hidroksi süstitüsyonunun selektiviteyi olumsuz etkilediği, A halkasının *orto*, B halkasının *meta* ve *para* konumu olmak üzere üç metoksi grubu taşıyan türevin her iki MAO izoformuna karşı da etkisiz olduğu bildirilmiştir. Fenil halkalarını birbirine bağlayan keton zincirinin 3. konumuna hidroksi grubunun girdiği 3-hidroksi-1,5-difenil-penta-2,4-dien-1-on türevi bileşikler genel olarak iyi bir inhibisyon profili çizmekle birlikte, 1-(5-fluoro-2-hidroksifenil)-3-hidroksi-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on, **Bileşik 67**, bileşiği hariç keton zincirinin nonsüstitüe olduğu benzerlerine göre daha düşük aktivite ve selektivite sergiler (Desideri et al., 2013).

Şalkon iskeletinin A ve B fenil halkalarından birinin furan, pirol, tiyofen, kromen ya da piridin halkalarıyla yer değiştirdiği şalkon türevleri sentezlenerek MAO-B inhibisyon potansiyelleri incelenmiştir. 1 Numaralı konumda 5-bromo/5-klorotiyofen-2-il ve 3 numaralı konumda fenil taşıyan türevlerin fenil halkasının *para* konumuna etil, metil, dimetilamino gibi elektron salıcı grupların getirilmesi durumunda MAO-B selektivitesinin arttığı ve süstitüsyonların inhibitör aktiviteye katkısı bakımından 5-bromotiyofen taşıyan türevlerde aktivitenin *N,N*-dimetilamino > etil > brom > metil > metoksi > trifluorometil > hidroksi > fluor > nitro > klor süstitüent sırasını takip ettiği, **Bileşik 68**, 5-klorotiyofen-2-il taşıyan türevlerde ise sıralamanın etil > *N,N*-dimetilamino silsilesini takip ettiği, **Bileşik 69** ve 4-nitro süstitüsyonunun her iki seride de MAO-A izoformuna selektif türevler verdiği bildirilmiştir.

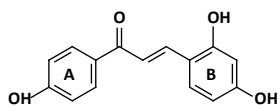
Bu bileşikler üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında tiyofen çekirdeğinin FAD kofaktörünün yakınında enzimin substrat kavitesine konumlandığı, lipofilik dimetilamino ve etil

gruplarının giriş kavitesine yerleşerek Van der Waals etkileşimleri kurduğu gözlenmiştir (Mathew et al., 2016a; Mathew et al., 2016b). Tiyofen-2-il halkasının yerine *1H*-indol-3-il grubunun gelmesiyle elde edilen heterosiklik şalkon türevlerinde de benzer yapı-aktivite ilişkilerinin gözlemlendiği, en etkili ve selektif üyenin 3-(bromofenil)-1-(*1H*-indol-3-il)prop-2-en-1-on, **Bileşik 70**, olduğu belirtilmiştir. Moleküler modelleme çalışmalarında 4-bromofenil halkasının enzimin aktif bölgesinde Tyr398 ve Tyr435 amino asitlerinin fenolik yan zincirleri arasına yönelerek, π - π etkileşimleri kurduğu, indol yapısının NH grubu ile Tyr325 arasında kurulan intermoleküler H bağının da indol halkası ve enzim arasındaki etkileşimi stabilize edildiği bildirilmiştir (Sasidharan et al., 2016).

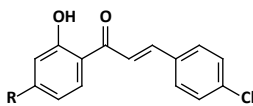
A fenil halkası yerine getirilen 2-tiyenil, 2-pirol, 2-furil heteroaril şalkon analoglarının tümü selektif MAO-B inhibisyonu gösterirken, yapı-aktivite çalışmalarında 2-tiyenil türevlerinin genel olarak daha iyi aktiviteye sahip olduğu, serinin en etkili ve en selektif üyesi 1-(3-bromo-4-klorofenil)-3-(5-metil-2-tiyenil)prop-2-en-1-on, **Bileşik 71**, bileşiğinde olduğu gibi heteroaril halkaya elektron salan süstitüentlerin, fenil halkasına ise halojen süstitüsyonunun aktiviteyi olumlu etkilediği görülmüştür (Minders et al., 2015).

B ile gösterilen fenil halkası yerine *2H*-kromen-3-il yapısının geldiği kromenilşalkon türevlerinin furoşalkon türevlerine göre daha az inhibisyon aktivitesi gösterdiği söylenebilirken, seri içindeki en etkili ve en selektif üyesi 3-(6-metoksi-*2H*-kromen-3-il)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on okunuşuna sahip **Bileşik 72** ve referans bileşik selejilin ile yapılan moleküler modelleme çalışmalarında referans bileşiğe oranla daha büyük hacme sahip olan türevin, enzimin aktif bölgesine yeterince uyumla yerleşmediği bu yüzden inhibisyon aktivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (Jo et al., 2013).

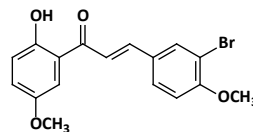
A veya B halkası olarak 2-furanil taşıyan furoşalkon türevleri mikromolar düzeyde MAO-B inhibisyon aktivitesi sergilerken, yapıdaki furan ve fenil halkalarına elektron çekici grupların süstitüsyonu ile aktivitede artış meydana geldiği, 1-(5-kloro-2-furanil)-3-(3-klorofenil)prop-2-en-1-on, **Bileşik 73**, bileşiğinin en etkili furoşalkon türevi olduğu bildirilmiştir (Robinson et al., 2013).



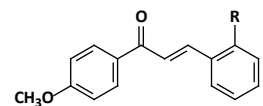
61
 IC_{50} : 17,3 μ M



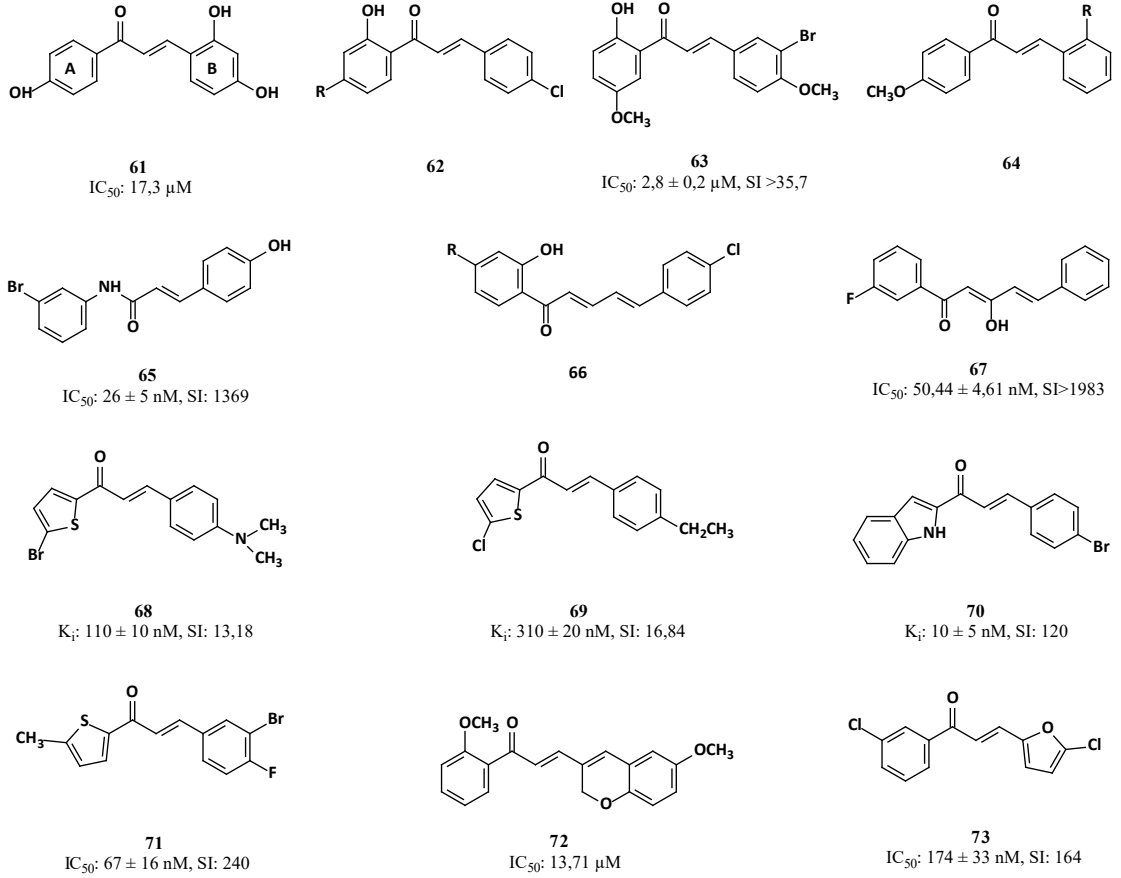
62



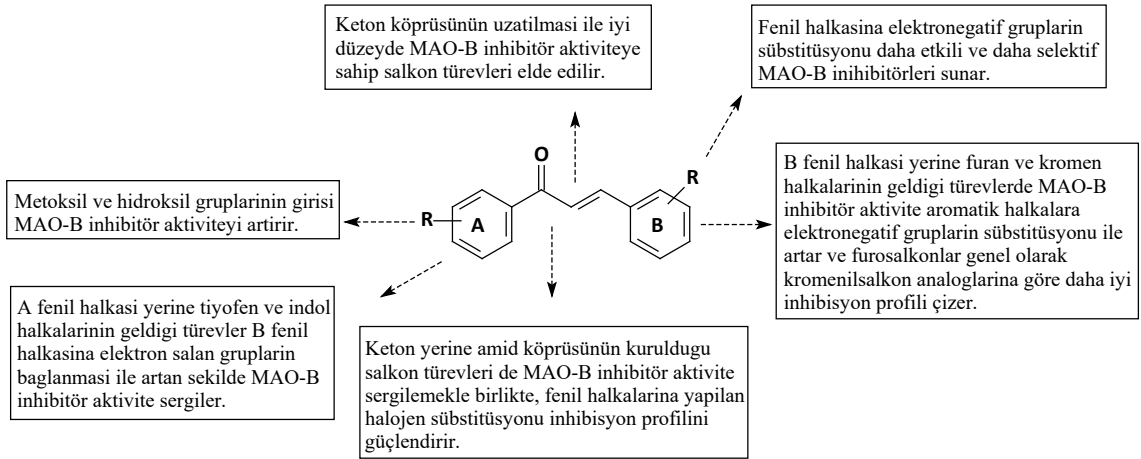
63
 IC_{50} : 2,8 \pm 0,2 μ M, $SI > 35,7$



64



Şekil 18. MAO-B inhibitörü şalkon türevleri



Şekil 19. MAO-B inhibitörü şalkon türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Kumarin Türevleri

Doğada bol miktarda bulunan ve çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen 1*H*-benzopiran-2-on yapısındaki kumarinlerin MAO inhibitörü özellikleri ilk olarak 1981 yılında 7-hidroksikumarin yapısındaki umbelliferon halkası ile tespit edilmiştir (Kadir et al., 1981). Daha sonraki yıllarda *Psoralea corylifolia* L.,

Peucedanum japonicum L., *Monascus anka* K. gibi doğal bitkilerden izole edilen kumarin bileşikleri düşük inhibisyon potansiyelleri ve nonselektif özellikleriyle MAO inhibitörü olarak tanımlanmışlardır (Hossain et al., 1996; Huong et al., 1999; Kong et al., 2001). Doğal kaynaklı kumarin bileşiklerinin MAO inhibitör etkilerinin olduğunun anlaşılması sentetik olarak kumarinlerin sentezlenmesine yol açmış, sentezi

yapılan 3,4 - dimetil - 7 - (aril/heteroarilalkiloksi) kumarin türevlerinin beklenildiği gibi merkezi sinir sistemi üzerine etki gösterdikleri bildirilmiştir (Frickel et al., 1990; Rendenbach et al., 1990).

Umbelliferon yapısının 7 numaralı konumundaki hidroksil yerine yapılacak modifikasyonlarla selektif MAO inhibitörü bileşikler elde etmeyi hedefleyen araştırmacılar hazırladıkları 3,4-dimetil-7-benziloksikumarin türevlerinin MAO inhibitör özellik gösterdiğini, **Bileşik 74** ($pIC_{50}/-logIC_{50}$:8,36, ΔpIC_{50} :2,20), benzil halkasına metil sübtitüsyonunun inhibitör aktiviteyi azalttığı (pIC_{50} : 8,21, ΔpIC_{50} :2,78) ve benzil oksijeni yerine sülfonil grubu girişinin MAO-A selektif türevler verdiğini bildirmişlerdir (Rendenbach-Mueller et al., 1994; Gnerre et al., 2000). 4-Metil grubunun uzaklaştırılması ile elde edilentürevin dedaha az etkili (pIC_{50} : 8,18) ve daha selektif (ΔpIC_{50} :2,92) olduğu görülmüştür (Catto et al., 2006).

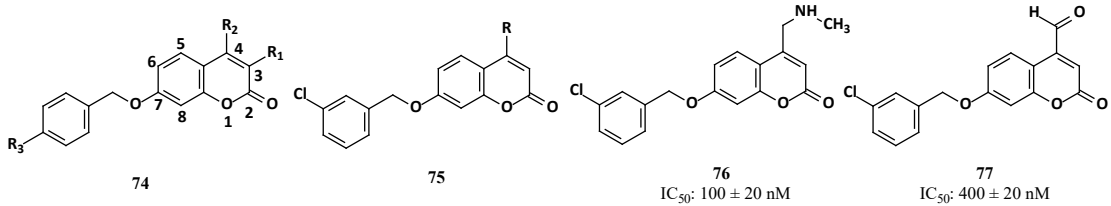
7-(3-Klorobenziloksi) kumarin türevlerinin 4. konumuna alkil, halojen, hidroksil, amin, aldehit, asetil, asit, ester, amit, nitril, alkoksi, heteroaril gibi farklı fonksiyonel gruplar getirilerek, **Bileşik 75**, MAO-B inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiş ve yapılan moleküler modelleme çalışmalarında piperidinil, morfolinil, izopropil gibi büyük hacimli grupların enzimle etkileşim sırasında sterik engel oluşturarak aktiviteyi azalttığı, 4-metil sübtitüsyonlu türevlerin (pIC_{50} : 8,13) 4-etil sübtitüsyonlu türevlerden (pIC_{50} : 7,54) daha etkili olduğu, aynı konumda karboksilik asit grubu taşıyan türevin ise serideki en düşük aktiviteyi gösteren bileşik olduğu bildirilmiştir (Pisani et al., 2015). Ayrıca 4. konumda hidroksil, amid, nitril, amin gibi hidrojen bağı kurabilme yeteneğine sahip grupları taşıyan kumarin türevlerinin MAO-B inhibitör aktivitelerinin yüksek olduğu ve 4. konuma metilaminometil grubunun geldiği **Bileşik 76** ve karboksaldehit grubunun geldiği **Bileşik 77** türevlerinin (amin sübtitüsyonlu türev

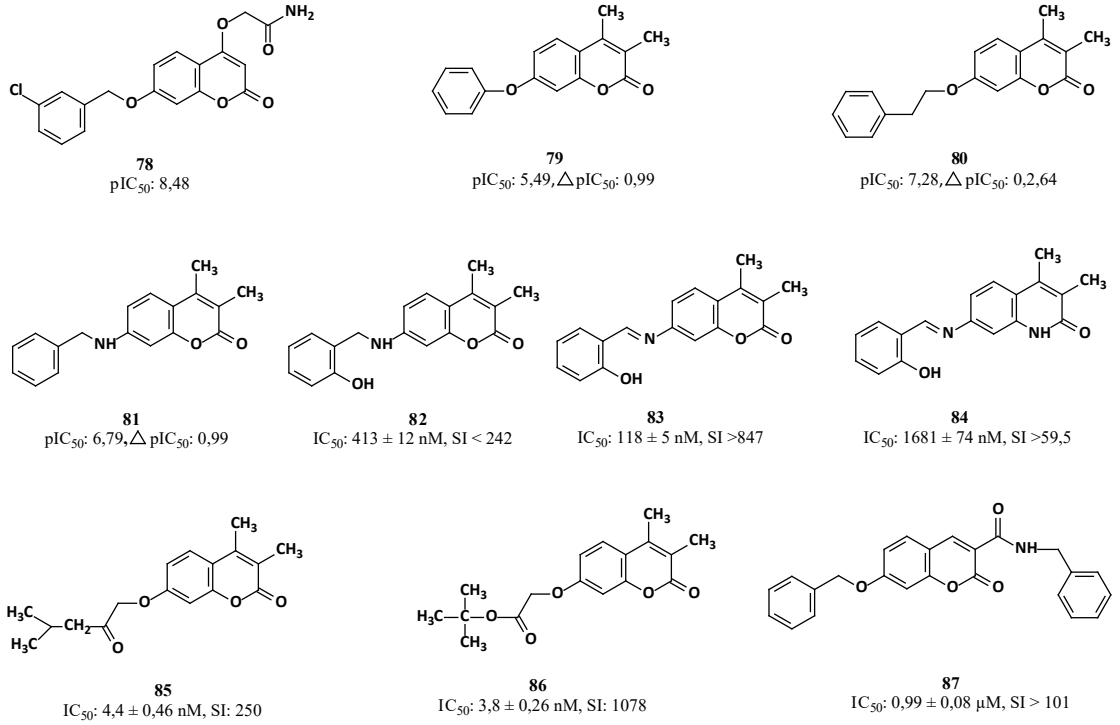
aldehit türevinin dört katı daha aktiftir) referans bileşik selektif MAO-B inhibitörü safinamitten daha etkili bir inhibisyon profili çizdiği bildirilmiştir (Claudia Binda et al., 2007). 2-[[7-(3-Klorobenziloksi)kumarin-4-il]oksi]asetamid yapısındaki **Bileşik 78** ile yapılan moleküler modelleme çalışmalarında amit azotunun enzimin aktif bölgesindeki Tyr398 aminoasiti ile kurduğu H bağının MAO-B izoformuna olan afiniteyi artırmada katkı sağladığı bildirilmiştir (Pisani et al., 2013; Pisani et al., 2015).

Kumarin çekirdeği ile 7-fenil halkası arasındaki eter köprüsünün kısalması, **Bileşik 79**, ya da uzaması, **Bileşik 80**, sonucelde edilenhomologların ve 7. konumdaki benziloksi yerine benzilamino grubunun geldiği, **Bileşik 81**, türevlerin her iki izoforma karşı da afinitesinin azaldığı (daha küçük pIC_{50} değerleri) kaydedilmiştir (Catto et al., 2006). Benzil halkasının *orto* konumuna hidroksil grubunun geldiği 3,4-dimetil-7-benzilaminokumarin türevlerinin, **Bileşik 82**, artan selektiviteyle MAO-B inhibisyonu sergilediği, amin azotu ile karbon arasında çift bağın bulunduğu benzilidenamino türevinin, **Bileşik 83**, genel olarak amin homologlarından daha iyi MAO-B inhibisyon profili çizdiği ve kumarin halkasının yapısal analogu kinolinon ile yer değiştirdiği türevlerin, **Bileşik 84**, aktivite ve selektivitesinin oldukça azaldığı görülmüştür (Huang et al., 2015).

Ayrıca benziloksi grubunun fenil artığı yerine izobütütkarbonil, **Bileşik85**, ve *tert*-butütkarbonil, **Bileşik 86**, grubunun getirilmesiyle elde edilen yeni türevlerin benzil halkası taşıyan homologlarından daha selektif oldukları bildirilmiştir (Carotti et al., 2006).

7-Benziloksi-3-karboksamidokumarin türevleri üzerinde yapılan MAO-B inhibitör etki çalışmasında amid azotunun benzil ile sübtitüsyonu ile karboksamido serisindeki en etkili ve en selektif türevin, **Bileşik 87**, elde edildiği görülmüştür (Chimenti et al., 2009b).





Şekil 20. MAO-B inhibitörü kumarin türevleri I

MAO-B inhibisyon özelliği kanıtlanan 3,4-dimetilkumarin türevlerinin ardından 3. konumda farklı hacim, elektronik özellik ve lipofilisiteye sahip gruplar taşıyan kumarin türevleri sentezlenerek aktiviteleri ve izoform selektiviteyi incelenmiştir. 3. Konuma polar grupların süstitüe edildiği kumarin türevleri arasında en yüksek izoform selektivitesi gösteren türev asit yapısındaki **Bileşik 88** olurken, açılıklorür türevi **Bileşik 89** azalan selektiviteye rağmen en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Etiler yapısındaki kumarinlerin, **Bileşik 90**, ise reversibl etki ile seri içindeki en az etkin ve MAO-A selektif türevler olduğu görülmüştür (Chimenti et al., 2004).

3. Konumdaki polar grupların inhibisyon aktivitesine katkısının anlaşılmasının ardından sentezlenen 3-hidrazidokumarin bileşiklerinin, **Bileşik 91**, serideki en etkili ve en selektif MAO-B inhibitörü bileşikler olduğu bildirilmiştir (Secci et al., 2011). Amid azotunda halojenle süstitüe fenil taşıyan türevlerin, **Bileşik 92** (IC_{50} : 67 ± 2 nM, SI: 195), nonsüstitüe fenil taşıyan türevlerden (IC_{50} : 760 ± 40 nM, SI:17) daha etkili olduğu görülürken, amid azotunun tersiyer olduğu bileşiklerde her iki izoforma karşı da afinitenin kaybolduğu (Chimenti et al., 2009b), 3-bromofenilkarboksamit taşıyan türevin 6. konumuna getirilen metil ile elde edilen **Bileşik**

93'ün daha etkin ve selektif MAO-B inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Fonseca et al., 2016).

(Kumarin-3-il)karbamat türevlerinin MAO-B inhibisyon aktivitelerinin karbamata bağlı alkil grubunun hacmiyle paralel olarak izobutil (IC_{50} : 185 ± 12 nM, SI > 541) > izopropil (IC_{50} : $6,63 \pm 0,45$ μ M, SI > 15) > metil (inaktif) sırasında arttığı ve benzilkarbamat türevinin (IC_{50} : 45 ± 3 nM, SI > 2,222) fenilkarbamat türevinden (IC_{50} : $24,3 \pm 1,64$ μ M, SI > 4,1) daha etkili olduğu kaydedilmiştir. Serinin en etkili üyesi benzilkarbamat türevi üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında kumarin çekirdeğindeki fenil halkasının FAD kofaktörüne yöneldiği, benzil grubunun giriş kavitesindeki hidrofobik alanda Phe103, Pro104, Trp119, Leu167, Phe168, Ile199 ve Ile316 amino asitleriyle hidrofobik etkileşimler ve Leu171, Gln206, Tyr326, Ile198, Tyr398 amino asitleriyle Van der Waals etkileşimleri kurduğu görülmüştür, **Bileşik 94**(Maria J. Matos et al., 2013).

Selektif MAO-B inhibitörü bileşik tasarımı amacıyla sentezlenen 6-metil-3-fenilkumarin türevlerinin, **Bileşik 95**, inhibisyon güçleri 3-fenil halkası üzerindeki süstitüsyonlara bağlı olmakla birlikte tamamına yakınının B izofomuna selektivite gösterdiğini bildiren araştırmacılar fenil halkasının *meta* konumuna metoksi grubunun girdiği türevin

(IC₅₀: 802,6 ± 53,75 pM, SI > 7663) serideki en etkili ve en selektif üye olduğu, *orto*-metoksi grubu taşıyan türevin ise aktivite göstermediği, *para* konumunda hidroksil grubu bulunan türevin (IC₅₀: 155,5 ± 17 nM, SI > 643) aynı konumda metoksi bulunan türeve göre 10 kat zayıf aktivite ve selektivite sergilediği kaydedilmiştir. 8-Bromo-6-metil-3-fenilkumarin türevlerinde en yüksek aktivite *para*-metoksi süstitüsyonuyla gözlenirken (IC₅₀: 3,23 ± 0,49 nM, SI > 30,960), 3, 4, 5-trimetoksifenil taşıyan homologun izoform selektivitesinin oldukça düştüğü görülmüştür (Maria Joao Matos et al., 2009a; Maria Joao Matos et al., 2009b; Maria Joao Matos et al., 2010).

8. Konumda etoksi, metoksi veya metil taşıyan 3-fenilkumarin türevlerinin sentezlendiği bir başka çalışmada 8-metil türevlerinin alkoksi homologlarından daha iyi bir MAO-B inhibisyon profili çizdiği, 3-fenil halkasının *para* konumunda metoksi (IC₅₀: 3,43 ± 0,023 µM, SI: 6,297), metil (IC₅₀: 4,51 ± 0,024 µM, SI: 22,173), ve brom, (IC₅₀: 19,9 ± 1,33 µM, SI: 5,025), taşıyan 8-metil-3-fenilkumarin homologlarının, **Bileşik 96**, referans bileşik selejilinden, (SI: 3,431) daha yüksek selektivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşiklerle gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında kumarin çekirdeğindeki karbonil oksijeninin giriş kavitesinde Cys172 ile H bağı kurarak enzim-ligand etkileşmesini stabilize ettiği, 3-fenilkumarin halkasının Tyr326 amino asiti ile π-π etkileşmelerine girdiği ve Phe168, Leu171, Ile198, Ile199, Ile316, Phe343, Tyr398 ve Tyr435 amino asitleri ile elektrostatik etkileşimler kurduğu gözlenmiştir (Vina et al., 2012).

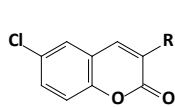
4-Hidroksi-3-fenilkumarin türevlerinin nonsüstitüe haldeyken MAO inhibisyonu sergilemediği (Serra et al., 2012), ancak 6. konuma klor atomu ve 3-fenil halkasının meta konumuna metoksi, (IC₅₀: 630 ± 40 nM, SI > 159) ve hidroksil (IC₅₀: 360 ± 20 nM, SI > 154), gruplarının süstitüsyonu ile etkili ve selektif MAO-B inhibitörü bileşiklerin elde edildiği

bildirilmiştir, **Bileşik 97** (G. L. Delogu et al., 2014).

3. Konumdaki fenil halkası ile kumarin çekirdeği arasına karbonil grubunun girdiği 3-benzoilkumarin homologlarının tamamına yakınının MAO-B inhibisyon yeteneklerinin kaybolduğu, yalnız 6,8-dihidroksi-3-benzoilkumarin, **Bileşik 98**, bileşiğinin düşük selektiviteyle inhibisyon sergilediği görülmüştür (Maria Joao Matos et al., 2011).

3-Fenil halkasının yerine tiyeni ve indolil heteroaromatik yapılarının girdiği kumarin türevlerinin genel olarak iyi düzeyde MAO-B inhibisyonu sergilediği, en etkili türevlerin 7. konumda metoksi grubu bulunan, 3-tiyeni (IC₅₀: 55,63 ± 3,73 nM, SI > 75), ve 3-indolil (IC₅₀: 45,95 ± 3,08 nM, SI > 210), analogları olduğu görülmüştür, **Bileşik 99**. Moleküler modelleme çalışmalarında 3-tiyeni süstitüsyonlu bileşiğin enzimin giriş kavitesini doldurduğu, aktif bölgesinde Ile199, Phe168, Gln206 ve Tyr326 amino asitleriyle Van der Waals etkileşimleri kurduğu ancak H bağı oluşturmadığı görülürken, 3-indolil süstitüsyonlu bileşiğin indol halkasının hidrofobik amino asitler Tyr398 ve Tyr435 arasında FAD kofaktörüne doğru yöneldiği, indolün NH grubu ile kofaktörün azot atomu arasında H bağı kurulduğu ve Gln206, Tyr326, Leu171, Cys172 amino asitleriyle van der Waals etkileşimlerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (G. Delogu et al., 2011).

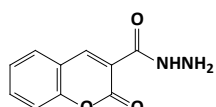
6-Metoksi-7-(3-klorobenziloksi)kumarin çekirdeğinin 3. ve 4. konumlarına pirimidin ile yapılan kondenzasyon sonucu elde edilen bileşiklerin çok yüksek MAO-B inhibisyonu gösterdiği, yapılan moleküler modelleme çalışmalarında güçlü aktivitenin en önemli sebebinin heksahidropirimidin yapısının 4.konumundaki laktam karbonili ile enzimin Tyr435 aminoasidi arasında, 6-metoksi grubu ile Cys172 aminoasidi arasında ve amid grubu ile Gln206 aminoasidi arasında kurulan H bağları olduğu bildirilmiştir, **Bileşik 100** (Mladenovic et al., 2017).



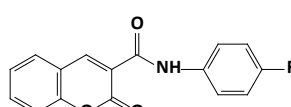
88
R: COOH
pIC₅₀: 7,64, pSI: 1,34

89
R: COCl
pIC₅₀: 8,00, pSI: 0,48

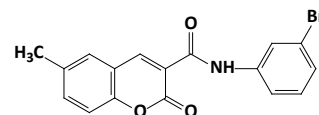
90
R: COOEt
pIC₅₀: 6,00 pSI: -0,30



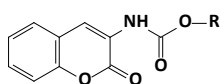
91
IC₅₀: 3,22 ± 0,25 nM, SI > 31056



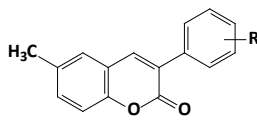
92
IC₅₀: 67 ± 2 nM, SI: 195



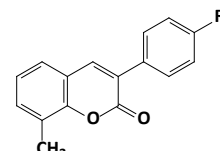
93
IC₅₀: 4,66 ± 1,13 nM, SI > 2145



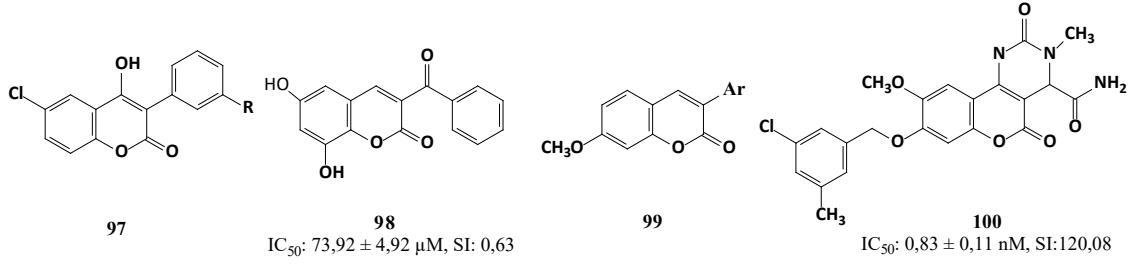
94



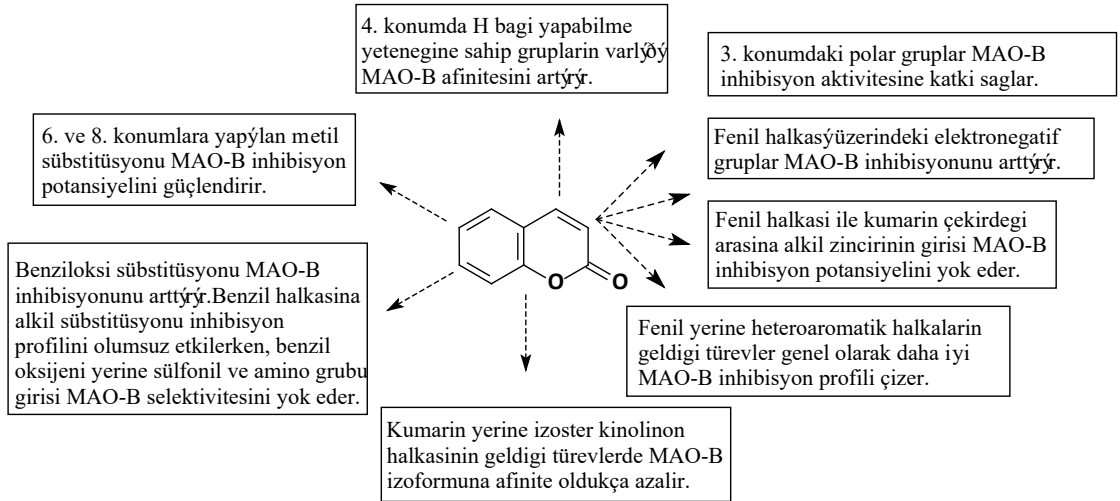
95



96



Şekil 21. MAO-B inhibitörü kumarin türevleri II



Şekil 22. MAO-B inhibitörü kumarin türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Kromon Türevleri

Biyolojik aktiviteye sahip doğal ve sentetik birçok bileşiğin yapısında bulunan ve birçok enzim inhibisyonu sergilediği bilinen kromon ((4H)-1-benzopiran-4-on) çekirdeğinin MAO enzimini de inhibe edebileceği öngörüsüyle halkanın 2./3. konumlarında karboksil grubu taşıyan analogları sentezlenerek aktiviteleri incelenmiştir. Karboksil süstitüentini 3. konumda taşıyan **Bileşik 101** türevi selektif ve irreversibl olarak MAO-B enzimini inhibe ederken, kromon-2-il karboksilik asit türevi **Bileşik 102** her iki izoforma da etki göstermemiştir. Moleküler modelleme çalışmalarında bileşik 1'in aromatik halkasının enzimin aktif bölgesinde iç kısma yöneldiği, karboksil artığının Tyr326 ile hidrojen bağı kurduğu, piron halkasının Tyr398 ve Tyr435 amino asitleri arasına yerleştiği ve güçlü etkileşimler kurduğu gözlenmiştir. Bileşik 2 ile yapılan moleküler modelleme çalışmasında ise karboksil grubunun doğrudan flavin kofaktörüne yöneldiği ve elektrostatik olarak etkileştiği ancak benzopiron halkasının hidrofobik etkileşimler kurmadığının altı çizilmiştir. Bu çalışmayla kromon çekirdeğinin MAO inhibisyonu açısından önemi kanıtlanmış ve çekirdeğin 3. konumunda H donörü grupların H

bağı kurulmasına imkan vererek MAO-B afinitesini arttırdığı belirtilmiştir (Alcaro et al., 2010).

Inhibitör etkiyi artırmak amacıyla asit türevlerinden süstitüe amit türevlerine geçilmiş, hazırlanan N-fenilkarboksamit analoglarından amit grubunu 2. konumda taşıyan türevlerin aktivite göstermediği, 3. konumda taşıyan türevlerin ise, **Bileşik 103**, fenil halkasının süstitüsyon durumuna göre asit analoglarına benzer şekilde etki profilinin olduğu görülmüştür. Fenil halkasının para konumunda metoksil grubu taşıyan bileşiğin inhibisyon aktivitesi belirgin bir değişkenlik göstermezken (IC₅₀: 45 ± 29 nM, SI >222), aynı konumda tiyometil grubu taşıyan bileşiğin etkisi (IC₅₀: 12 ± 8 nM, SI >833), nonsüstitüe ve metil süstitüsyonlu türevlerin yaklaşık dört katı etki gücünde ve izoform selektivitesinde olduğu, 4-NO₂ ve 4-NH₂ süstitüenti taşıyan türevlerin aktivitesinin ve selektivitesinin oldukça düştüğü, SH ve birden fazla klor taşıyan türevlerin ise iki izoforma karşı da etkisiz olduğu saptanmıştır. Bu grupta en iyi MAO-B inhibisyon profiline sahip üyelerin 3-kloro (IC₅₀: 0,4 ± 0,023 nM, SI >250000), 3,4-dimetil (IC₅₀: 0,67 ± 0,13 nM, SI >149254) ve 2-bromo (IC₅₀: 1,03 ± 0,15 nM, SI >9709), fenil türevleri olduğu, N-(3-Klorofenil)-4H-kromon-3-karboksamit bileşiği ile

gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında kromon çekirdeğinin FAD kofaktörüne yöneldiği, kromon halkası ile Tyr435, Phe102 amino asitleri arasında, amit sp² oksijeni ile Thr201 amino asiti arasında ve klor atomu ile Tyr188 amino asiti arasında su köprülerinin olduğu, karboksamid grubu ile Cys172 amino asiti ve kromon sp² oksijeni ile Tyr326 amino asiti arasında H bağı kurulduğu gözlenmiştir. Amit azotu yerine oksijen (IC₅₀: 2038 ± 135 nM, SI: 39), ve kükürt (IC₅₀: 538 ± 46 nM, SI > 2), atomunun gelmesi ile oluşan ester türevlerinin, **Bileşik104**, ve azota metil grubu süstitüsyonunun yapıldığı N,N-disüstitüeamit türevlerinin, **Bileşik 105**, MAO-B inhibisyon aktivitelerinin önemli derecede azaldığı, benzer şekilde amit yapısı ile kromon çekirdeği arasına vinil grubunun girdiği türevlerde etkileşimin sterik engel nedeniyle zorlaşmasından dolayı inhibisyon gücünün azaldığı görülmüştür. Ayrıca amit azotu üzerine aromatik halka yerine siklohegzil ve propil grubunun getirildiği kromon türevlerinin inhibisyon aktivitelerinin ve izoform selektivitelerinin oldukça azaldığı bildirilmiştir (Gaspar et al., 2011a; Gaspar et al., 2011b; Gaspar et al., 2011c; Reis et al., 2016).

Kromon çekirdeğinin 6. konumuna getirilen arilalkiloksi süstitüsyonunun etkisi incelenmiş ve bu analoglar içinde benziloksi, (IC₅₀: 53 ± 6 nM, SI: 62), fenilpropoksi (IC₅₀: 57 ± 2 nM, SI: 34), türevleri aktivite açısından önemli bir fark göstermezken, feniletoksi (IC₅₀: 21 ± 2 nM, SI: 149), türevinin bunların yaklaşık iki katı inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir, **Bileşik 106**. Benzil oksit grubunun *meta* veya *para* konumlarına getirilen halojen, metil ve trifluorometil süstitüsyonunun MAO-B inhibisyon kapasitesine önemli katkı sağladığı, serinin en etkili üyelerinin 6-[(4-klorobenzil)oksi-4H-kromon (IC₅₀: 2 ± 0,5 nM, SI: 53), 6-[(3-bromobenzil)oksi-4H-kromon (IC₅₀: 2 ± 0,2 nM, SI: 193) ve 6-[(4-trifluorometilbenzil)oksi-4H-kromon (IC₅₀: 2 ± 0,3 nM, SI: 440) olduğu ve süstitüsyonların selektiviteye katkılarının 4-CF₃ > 3-Br > 4-Cl sırasıyla azaldığı kaydedilmiştir, **Bileşik 107** (Legoabe et al., 2012a). Kromon halkasının 6 süstitü türevlerinin MAO-B inhibisyon potansiyeline olan anlamlı katkısı bu süstitüsyon sabit tutularak 3.konumun türevlendirilmesinin etkide nasıl bir fark yaratacağını düşündürmüş ve 6-[(3-bromobenzil)oksi-4H-kromon türevininin 3. konumuna asit (IC₅₀: 2,8 ± 0,02 nM, SI: 371) aldehit (IC₅₀: 3,7 ± 1,2 nM, SI: 595) ve metilesteri (IC₅₀: 77,4 ± 6 nM, SI: 83) getirilerek etkileri incelenmiştir. İncelenen bileşiklerin azalan sırada olmak üzere iyi düzeyde inhibitör aktivite sergilediği, en selektif üyenin aldehit türevi olduğu görülmüştür, **Bileşik 108** (Legoabe et al., 2012c).

Benzer süstitüsyonlar kromon çekirdeğinin

7. konumuna yapıldığında bu bileşiklerin de 6-arilalkiloksikromon türevlerinden genel olarak daha az olmakla birlikte MAO-B inhibitörü aktivite sergilediği bildirilmiştir. En etkili ve en selektif homologun 7-[(4-trifluorometilbenzil)oksi-4H-kromon, **Bileşik 109**, olduğu ve her iki seride de 3-siyanobenziloksi grubu taşıyan türevlerin en zayıf inhibitörler olduğu görülmüştür (Legoabe et al., 2012b).

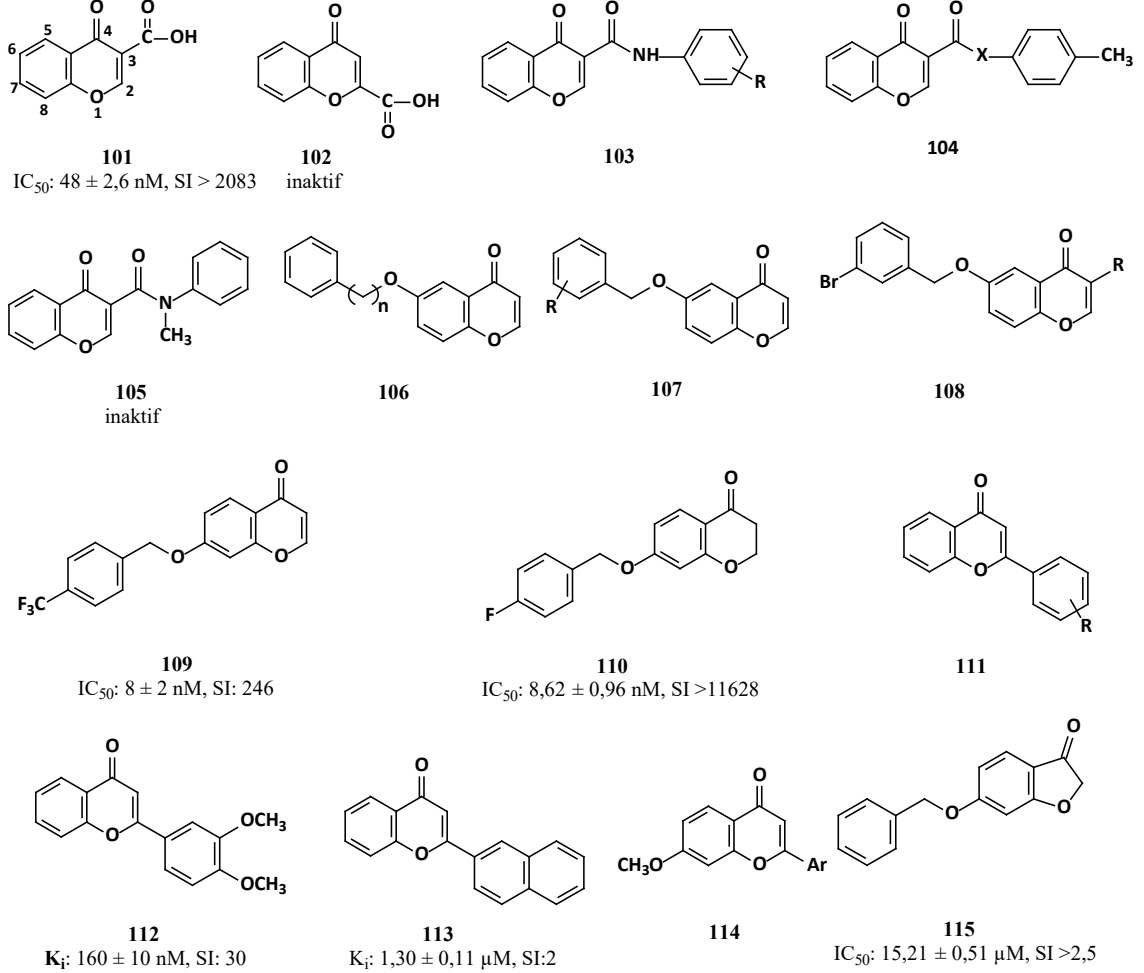
Diğer taraftan 7-benziloksi-kroman-4-on türevlerinin piran halkasındaki 2-3 çifte bağının doyurulması ile elde edilen türevlerin iyi düzeyde selektiviteyle beraber benzil halkasındaki süstitüsyonlara bağlı olarak değişen derecelerde MAO-B inhibisyonu sergilediği görülmüştür. Benziloksi halkasının *para* konumuna halojen süstitüsyonunun inhibitör aktiviteyi artırdığı, serideki en etkili ve en selektif türev 7-(4-fluorobenziloksi) kroman-4-on'un, **Bileşik 110**, MAO-B inhibisyon etkisinin redüklenmemiş türev Bileşik 8'e benzer olduğu, selektivite indeksinin ise çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Kromon çekirdeğinin 2. konumuna aril grubu getirilmesinin MAO-B inhibisyon kapasitesini nasıl etkileyeceği düşünülmüş ve hazırlanan türevlerin MAO-B inhibitör özelliklerinin asit ve amit türevlerinin aksine reversibl olduğu bulunmuştur. Yapı-aktivite çalışmalarında 2. konumdaki fenil halkasının *para* konumuna getirilen elektron çekici grupların (NO₂, Br, Cl, CN), nonsüstitü fenil halkası taşıyan türevlerden daha etkin bileşikler verdiği görülmüştür. Süstitüsyonların inhibitör aktiviteye katkıları NO₂ > Br > Cl > CN sırasında azalırken, **Bileşik 111**, serideki en etkili ve selektif MAO-B inhibitörü bileşiğin fenil halkası üzerinde disüstitü türev olan 2-(3,4-dimetoksifenil)-4H-kromen-4-on bileşiği (K_i: 160 ± 10 nM, SI:30), **Bileşik 112**, olduğu tespit edilmiştir. Bu türevle gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında süstitü fenil halkasının enzimin Tyr435 amino asidiyle ve FAD kofaktörüyle π-π etkileşimleri kurduğu, kromon çekirdeğindeki benzen halkasının aromatik bölgeye uyumla yerleştiği, metoksil gruplarının da dar hidrofobik aralıkta konumlandığı kaydedilmiştir (Badavath et al., 2015)

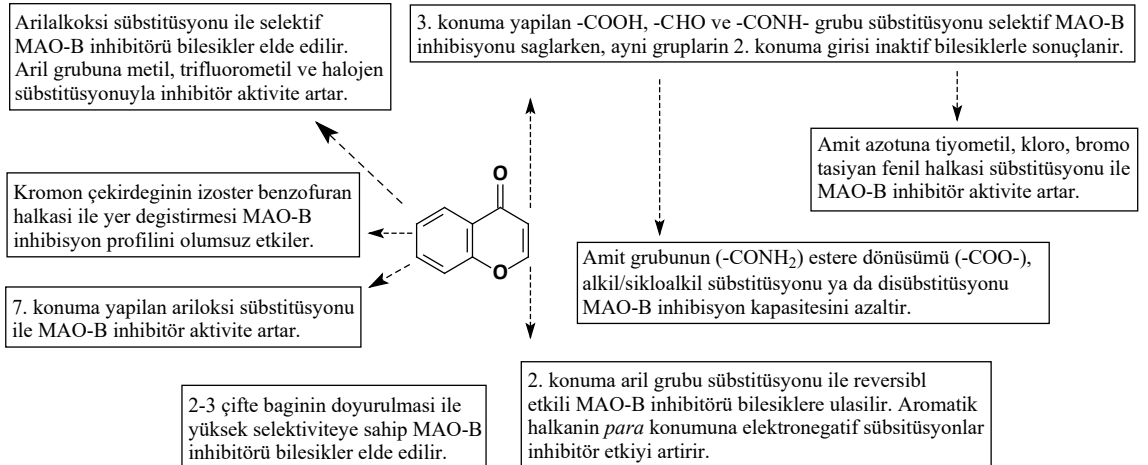
Ayrıca 2. konuma fenil yerine 3-piridil, antrasen-9-il, tiyofen-2-il, 1,2,3-triazol-1-il, 1,2,4-triazol-1-il, indol-1-il, benzimidazol-1-il gibi heteroaril halkalarının getirilmesinin aktiviteyi ve selektiviteyi değişik düzeylerde etkilediği, 2-(naft-2-il)-4H-kromen-4-on, **Bileşik 113**, türevinin nonsüstitü fenil taşıyan türevden daha iyi inhibisyon sergilediği, 2-(1H-indol-1-il)-7-metoksi-4H-kromen-4-on (IC₅₀: 280 nM, SI > 300) ve 2-(1H-benzimidazol-1-il)-7-metoksi-4H-kromen-4-on (IC₅₀: 270 nM, SI >

300) türevlerinin iseen selektif MAO-B inhibitörü bileşikler olduğu bildirilmiştir, **Bileşik 114** Badavath et al., 2015; Takao et al., 2016).

Kromon çekirdeğinin benzofuran halkası ile yer değiştirmesi ile elde edilen bileşiklerin, **Bileşik 115**, aktivite ve selektiviteilerinin de oldukça azaldığı bildirilmiştir (Lan et al., 2017).



Şekil 23. MAO-B inhibitörü kromon türevleri



Şekil 24. MAO-B inhibitörü kromon türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri

Diğer Bileşikler

Yüksek aktivite gösteren 5-anilinokarbonilindazol türevleri, Bileşik 12, esas alınarak geliştirilen **Bileşik 116'**da indazol halkası yerine izoster indol halkası getirilmiş ve aktivitenin Bileşik 12'den biraz daha yüksek olduğu, selektivite indeksinin ise beş katı oranda azaldığı belirtilmiştir (IC_{50} : 0.277 nM, SI: 5727).

İndazol halkasının yerine getirilen imidazo[1,2- α]piridin, **Bileşik 117**, ve [1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin, **Bileşik 118**, yapılarının da selektivite indekslerinin çok düştüğü, indazol-5-karboksamit ve indol-5-karboksamit türevleriyle karşılaştırıldığında özellikle triazolo türevininin MAO-B inhibitör aktivitesinin önemli derecede azaldığı kaydedilmiştir. Bu halkalar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda indol ve indazol çekirdeklerindeki N1 azot atomunun MAO-B inhibisyonu potansiyelini güçlendirdiği, indazoldeki ikinci azot atomunun aktiviteyi etkilemediği fakat triazol örneğinde olduğu gibi üçüncü bir azot atomunun varlığının MAO-B inhibisyon kapasitesini olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır.

Aktivitede katkısı olduğu düşünülen 5-karboksamit grubu yerine imin grubunun getirilmesi ile oluşturulan **Bileşik 119** türevinin de çok yüksek inhibitör aktivite ve izoform selektivitesi gösterdiği kaydedilmiştir (Tzvetkov et al., 2014). Başka bir çalışmada Bileşik 11'deki indazol yerine 2-metilindol halkasının getirilmesi ile 3,4-dikloro-N-(2-metil-1H-indol-5-il)benzamid, **Bileşik 120**, bileşiği elde edilmiş, bu bileşiğin aktivitesinin ve selektivite indeksinin Bileşik 11'den daha zayıf olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada benzofuran-2-on halkasının 5. konumuna 3-klorobenzilidenkarboniloksi türevinin getirilmesi ile elde edilen bileşiğin, **Bileşik 121**, MAO-B inhibitör etkinliğinin yüksek, selektivitesinin ise düşük bir profil çizdiği belirlenmiştir. Benziliden yapısının 3. konumunda yer alan klor atomunun enzimle bileşik arasındaki hidrofobik etkileşimleri destekleyerek indazol türevlerinde olduğu gibi inhibitör aktiviteyi olumlu etkilediği belirtilmiştir (Prins et al., 2010).

Kromon halkasının MAO-B inhibitör etki göstermesi halkanın yapısal analogu α -tetraolon (3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on) halkasının da MAO-B inhibitör etki gösterebileceğini düşündürmüş ve tetrahidronaftalen halkasının 6. konumuna yapılan alkil/halojen sübtitübenziloksi varlığının aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir. 6-(3-İyodobenziloksi)-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-on yapısındaki **Bileşik 122** serinin en etkili bileşiği olarak bulunurken, benziloksi sübtitüsyonunun halkanın 7. konumuna taşınması ile elde edilen **Bileşik 123** türevinin genel olarak 6. konumdakilerden biraz daha düşük olmakla birlikte güçlü MAO-B inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir (Legoabe et al., 2014, 2015).

Tetraolon halkasının yapısal analogu 6-sübtitüe-1-indanon, 5-sübtitüe-1-indanon ve 5-sübtitüe-indan türevleri üzerinde yapılan yapı aktivite çalışmalarında 1-indanon ve indan halkalarının 5. ve 6. konumlarına yapılan sübtitüsyonların MAO-B inhibisyonu aktivitesini olumlu etkilediği, en selektif ve en etkili türevin 6. konumda benziloksietoksi taşıyan, **Bileşik 124**, türevi olduğu bildirilmiştir. Yapılan moleküler modelleme çalışmalarında indanon ve indan halkalarının enzimin substrat kavitesine FAD kofaktörüne yakın biçimde yerleştiği, 5. ve 6. konumlardaki sübtitüenlerin giriş kavitesine yöneldiği, bileşiklerin farklı düzeyde inhibitör aktivite göstermelerinin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte farklı su molekülleri ile kurulan hidrojen bağlarının aktivite üzerine etkisi olabileceği düşünülmüştür. Bileşiklerin MAO-A izoformunun aktif yöresine konumlanamayacak kadar büyük yapılar olmaları MAO-B selektif olmalarını sağlamıştır (Mostert et al., 2015).

MAO-B inhibisyon aktivitesi kanıtlanan indanon halkasının 2. konumuna benziliden, 5. konumuna hidroksil grubu sübtitüsyonu yapılarak halka türevlendirilmiş ve elde edilen Bileşiklerin yapı aktivite çalışmalarında benzil halkasına yapılan halojen ve alkil sübtitüsyonunun MAO-B inhibisyon aktivitesini önemli derecede artırdığı görülmüştür. Tümü mikromolar düzeyde MAO-B inhibisyon aktivitesi gösteren serinin en etkili üyesi **Bileşik 125** üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında ise indanon çekirdeğinin FAD kofaktörüne yakın biçimde substrat kavitesine yerleşerek Tyr398 ve Tyr435 ile π - π etkileşimleri kurduğu, benzil grubunun ise giriş kavitesinde Van der Waals etkileşimi yaptığı belirtilmiştir (Nel et al., 2016).

MAO inhibisyonu amaçlanarak sentezlenen 2-ariltiyomorfolin (IC_{50} : 38 ± 3 nM, SI >2600) ve 2-ariltiyomorfolin-5-on (IC_{50} : 48 ± 30 nM, SI >2000) türevleriyle gerçekleştirilen modelleme çalışmaları bileşiklerin enzim reseptörünün aktif yöresiyle üç farklı şekilde etkileşim kurduğunu göstermiştir. Bunlardan ilki aromatik halka ile enzimin Tyr326 amino asiti arasında kurulan π - π etkileşimleriyle, diğeri halkadaki heteroatomun Tyr398 ve/veya Tyr435 amino asitleri ile etkileşmesi ve bir diğeri benzil grubunun MAO-B izoformuna selektiviteyi sağlamasıdır. Yapı-aktivite çalışmalarında da bunu destekler nitelikte benziloksi analoglarının, **Bileşik 126**, serideki en etkili ve en selektif türevler olduğu tespit edilmiştir (Luehr et al., 2010).

MAO-A inhibitör etkili doğal kaynaklı piperin [(1-[5-(1,3-benzodioksol-5-il)-1-okso-2,4-pentadienil]piperidin)] ve anti epilepsirin türevleri üzerinde [(1-[3-(1,3-benzodioksol-5-il)-1-okso-2-propenil]piperidin)] yapılan yapı-aktivite çalışmalarında karbonil oksijeni yerine tiyo grubunun

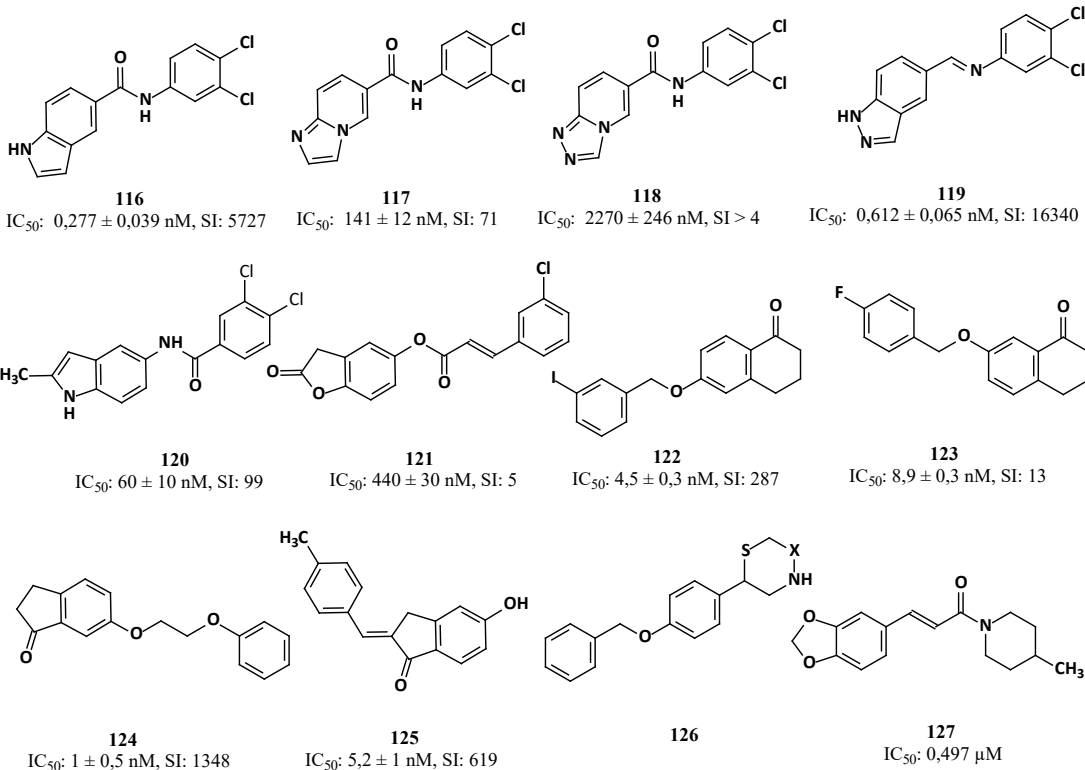
getirilmesinin ve piperidin halkasının morfolin, siklopentan, azepin vb halkalarla değiştirilmesinin MAO inhibisyon aktivitesini her iki izoform için de azalttığı, ara zincirdeki karbonil grubunun ve konjuge çifte bağın piperin türevlerinin inhibisyon aktivitesi için kritik önem taşıdığı, ara zincirin kısa olmasının ve piperidin halkasına yapılan metil grubu süstitüsyonunun, **Bileşik 127**, MAO-B inhibitör etkiyi uzun zincirli türeve ve piperidin yerine propilamin, (IC₅₀: 45 nM, SI: 81,5), ya da *N,N*-dietyl (IC₅₀: 78 nM, SI: 49) taşıyan türevlere kıyasla azalttığı ayrıca propilamin süstitüsyonlu bileşiğin enzimin aromatik bölgesinde yer alan Tyr60, Tyr326 ve Tyr398 amino asitleri ile etkileştiği için daha etkili olduğu gösterilmiştir, **Bileşik 128**(Al-Baghdadi et al., 2012; Mu et al., 2012).

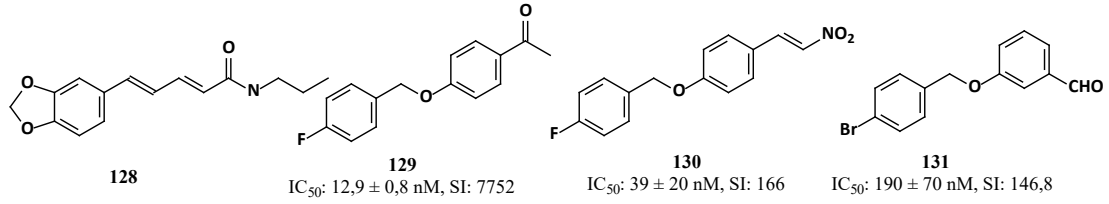
Birçok çalışmada MAO inhibisyonuna katkı sağladığı bildirilen benziloksi grubunun asetofenon yapısına süstitüsyonu ile elde edilen bileşikler üzerinde gerçekleştirilen yapı-aktivite çalışmalarında inhibisyon aktivitesinin benziloksi grubunun asetofenon yapısının 4. konumuna bağlanmasıyla ortaya çıktığı, benziloksi halkasının *meta* ve *para* konumlarına yapılacak süstitüsyonun aktivite açısından *orto* süstitüe ve nonsüstitüe türevlerden daha uygun olduğu görülmüştür. Serideki en yüksek MAO-B selektivitesine sahip **Bileşik 129** üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarında 4-fluorobenziloksi grubunun enzimin substrat kavitesine yerleşerek Tyr398 amino asiti ile π -

etkileşmeleri kurduğu, asetofenon yapısının ise MAO-B izoformuna özgü giriş kavitesini işgal ederek izoform selektivitesini oluşturduğu bildirilmiştir (Wang et al., 2015).

Benziloksi grubunun asetofenon yerine nitrostiren ile süstitüe edildiği analogların MAO-B inhibisyon potansiyellerinin asetofenon türevine (Bileşik 129) benzer olduğu, benzil halkasının *para* konumunda floro taşıyan homologun, **Bileşik 130**, en etkili ve en selektif türev olduğu, aynı konumda brom taşıyan homologuna izoform selektivitesini kaybettiği görülmüştür. Benzil halkasındaki süstitüentlerin aktiviteye katkısının 4-F> H> 3-F> 3-Cl> 4-CF₃> 4-Cl> 4-CH₃> 3-Br> 3-CF₃> 3-CH₃> 4-Br şeklinde sıralandığı belirtilmiştir (Van der Walt et al., 2017).

Benziloksi grubunun 3-bromo-/3-formil-ve 3-metoksifenil ile süstitüe edildiği türevlerin yapı-aktivite çalışmalarında benziloksi halkasının *para* konumunun elektron çekici gruplar tarafından süstitüe edilmesinin MAO-B inhibitör gücünü ve selektivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Serinin en etkili ve en selektif üyeleri benziloksi halkasının *para* konumunda brom taşıyan bileşikleridir, **Bileşik 131**. Bu türev üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarında benzaldehit grubunun substrat kavitesinde yer alan Tyr398 amino asiti ile π - π etkileşmelerine girdiği ve Tyr188 amino asiti ile H bağı kurduğu, benziloksi halkasının ise giriş kavitesini işgal ettiği bildirilmiştir (Lan et al., 2017).





Şekil 25. MAO-B inhibitörü diğer Bileşikler

ALZHEİMER VE PARKİNSON'DA MAO-B İNHİBİTÖRLERİ

Çok yönlü tedavi anlayışının bilim dünyasında yaygınlaşmasıyla çift etkili bileşiklerin tasarımı ve sentezi devreye girmiş, bu bağlamda MAO-B inhibisyonunun Parkinson ve Alzheimer da etkisi gün geçtikçe daha çok önem kazanmıştır. MAO-B inhibisyonunu içeren dual etki ile söz konusu hastalıkların patolojisinde rol alan diğer reseptör ve enzimleri hedef alan multifonksiyonel bileşik tasarımı hedeflenmiştir.

Kolinesteraz (ChE) ve MAO-B İnhibitörü Bileşikler

Alzheimer tanısı konmuş hastaların beyinlerinde gözlenen kolinerjik nöron kaybının öğrenme ve hafıza fonksiyonlarından sorumlu beyin bölgelerinde asetilkolin seviyesinin düşmesine neden olduğu teorisinden hareketle asetilkolin esteraz (AChE) inhibitörleri (donepezil, rivastigmin, galantamin) hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (Sugimoto et al., 1995; Bartus et al., 1982; Greenblatt et al., 1999). Bununla birlikte asetilkolin esteraz (AChE) inhibitörü bileşiklerin periferde ve otonom sinir sisteminde kolinerjik yan etkiler ortaya koymaları nedeniyle terapötik yararlarının sınırlı kalması sonucu kolinesteraz enziminin diğer bir izozimi olan butirilkolin esteraz (BuChE) izoenziminin inhibisyonu da araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Greig et al., 2005; Spencer et al., 1998).

Diğer yandan merkezi sinir sisteminde aminlerin yıkımını önleyerek oksidatif hasar oluşumunu engelleyebilmeleri dolayısıyla nöroprotektif olarak kullanılabilceği düşünülen MAO-B inhibitörleri ile kolin esteraz inhibitör etkiyi bir molekülde taşıyan bileşiklerin tasarımı Alzheimer tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak yerini almıştır. Bu kapsamda ChE inhibitörü takrin (1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoakridin) ile MAO B inhibitörü selejilinin farklı uzunluktaki karbon köprüleriyle birleştirilmesi ile elde edilen hibrit bileşiklerinin genel olarak takrinden daha iyi bir ChE inhibisyonu, selejilinden ise daha düşük MAO-B inhibisyonu gösterdiği bulunmuştur. Bu grup üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında üç/dört karbonlu ara zincirin AChE inhibisyon kapasitesini artırdığı, uzun zincir taşıyan türevlerin

BuChE inhibisyon potansiyelini artırdığı, dokuz/on karbonlu ara zincirli türevlerin ise MAO-B inhibisyon aktivitelerinin yüksek değerlerde olduğu belirlenmiştir. Dokuz karbonlu ara zincire sahip *N*-(9-(4-(2-(metil(prop-2-inil)amino)propil)fenoksi)nonil)-1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoakridin bileşiği, **Bileşik 132**, serideki en etkin, irreversibl etkili bileşik olarak saptanmıştır (Lu et al., 2013).

Takrin bileşiğinin kromon analogu homoizoflavonoit yapısıyla birleştirildiği türevlerin iyi düzeyde MAO-B ve AChE inhibisyon aktivitesi sergilediği bildirilmiştir. Bu grup üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında homoizoflavonoit kısmındaki *p*-metoksifenil halkasının aktiviteyi artırdığı, birden fazla metoksi süstitüsyonunun ise sterik engel teşkil ederek MAO afinitesini engellediği görülmüştür. Ayrıca bu halkalar arasındaki zincir uzunluğunun AChE afinitesine etki ettiği ve beş-sekiz karbon uzunluğunda zincir taşıyan türevlerin her iki enzime de iyi afinite sergilediği, karbon sayısının daha fazla artmasıyla AChE inhibisyon kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu türevler arasında en iyi inhibitör özelliğine sahip türev altı karbon ara zincir uzunluğuna sahip **Bileşik 133** olmuştur (Sun et al., 2013).

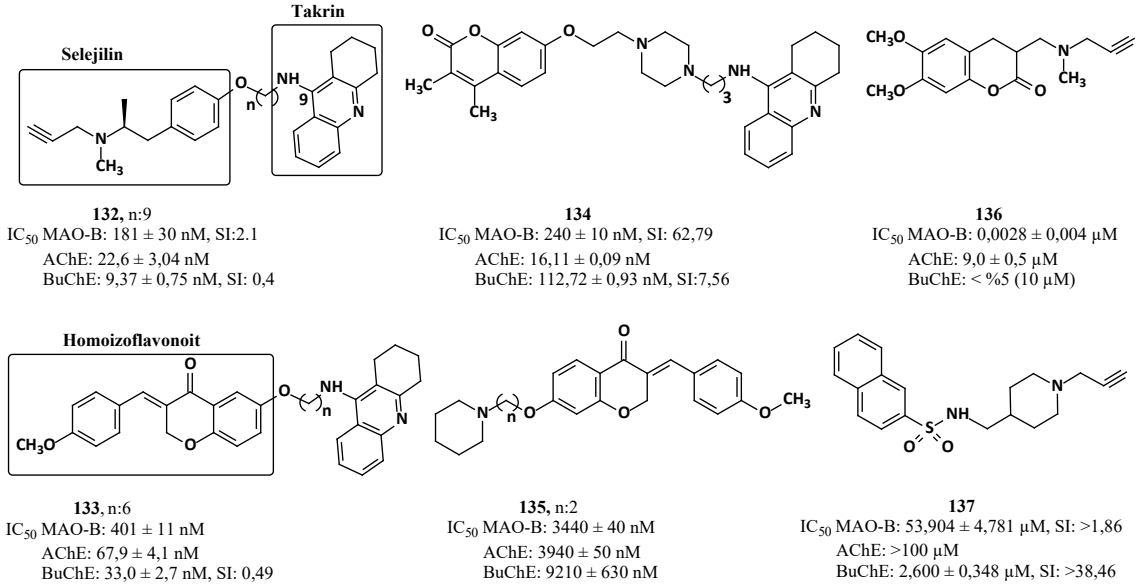
Diğer bir çalışmada kumarin çekirdeği ile takrin bileşiği, piperazin ara bağlantısı kullanılarak farklı zincir uzunlukları kullanılarak birleştirilmiş ve elde edilen hibrit moleküllerin çoğunun ChE enzimlerine ve MAO-B izoenzimine etkili biçimde afinite gösterdiği bildirilmiştir. Hibrit moleküller üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında takrin ile piperazin ve piperazin ile kumarin arasındaki alkil zincir uzunluklarının özellikle AChE inhibisyonu üzerinde önemli olduğu görülmüş ve sırasıyla üç karbonlu ve iki karbonlu zincir uzunluğunun en makul ChE inhibitörü etkiyi oluşturduğu buna karşın zincir uzunluğunun MAO-B inhibisyonu aktivitesini değiştirmediği tespit edilmiştir. Kumarin halkasının 3. ve 4. konumlarındaki metoksi, etoksi, trifluorometil, amino gruplarının MAO izoformlarına afiniteyi büyük miktarda azalttığı, serideki en umut verici bileşiğin en yüksek MAO-B inhibisyon potansiyeline sahip 3,4-dimetilkumarin taşıyan **Bileşik 134** olduğu bildirilmiştir (Xie et al., 2015).

7. Konumu alkil ara zinciri ve sekonder amin grubu ile süstitüe edilmiş homoizoflavonoit halkası üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında en iyi MAO-B inhibisyonunun piperidin halkası taşıyan bileşikler ile alındığı, ara zincir uzunluğunun artması ile ChE inhibisyon kapasitesinin azaldığı, MAO-B inhibisyonunun arttığı, AChE ve MAO-B enzimlerine karşı en etkin türevin ise üç karbonlu ara zincir taşıyan **Bileşik 135** olduğu belirtilmiştir (Wang et al., 2016).

3., 6. ve 7. Konumlarındaki modifikasyonlarla MAO-B ve ChE inhibitörü kumarin türevleri tasarlamayı amaçlayan araştırmacılar 3. konumunda propargilamin taşıyan homologların iyi düzeyde MAO-B afinitesi gösterdiğini ve 6,7-dimetoksi süstitüsyonunun MAO-B selektivitesini artırdığını belirlemiştir. Bu seri bileşiklerin ChE afinitesinin MAO-B afinitesinden genel olarak düşük olduğu görülmüştür. Lipofilik benzilamin grubunun ChE afinitesine propargilamin ve amid gruplarına nispeten daha çok katkısının olduğu belirtilmekle birlikte propargilamin grubu taşıyan **Bileşik 136**,

6,7-dimetoksi-3-[[metil-(prop-2-in-1-il)amino]metil]-kumarin, bileşiğinin yüksek MAO-B inhibisyonu ve ortalama düzeyde ChE inhibisyonu kapasitesi ile Alzheimer tedavisinde AChE/MAO-B inhibitörü bileşik tasarımı için öncü olabileceği bildirilmiştir (Pisani et al., 2016).

Bir başka çalışmada N-propargilpiperidin halkasının 3. ya da 4. konumundan karboksamid veya sulfonamid köprüsü üzerinden naftalen halkasına bağlandığı bileşiklerin BuChE selektivitesine rağmen MAO inhibisyon aktivitesi ile MAO izoform selektivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Yapı-aktivite çalışmalarında ara zincirdeki amid azotunun sekonder halde olması ile MAO-B inhibisyon aktivitesinin ve izoform selektivitesinin arttığı kaydedilmiştir. Seride en etkin inhibisyon profili çizen üyenin N-[[1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il]metil]naftalen-2-karboksamid, **Bileşik 137**, bileşiği olduğu kaydedilmiştir (Kosak et al., 2017).



Şekil 26. ChE/MAO-B inhibitörü Bileşikler

Adenozin Reseptör (A_{2A}) Antagonisti ve MAO-B İnhibitörü Bileşikler

Merkezi sinir sisteminde bulunan adenozin reseptörlerinin A_1 , A_{2A} , A_{2B} ve A_3 şeklinde dört alt tipi olduğu, A_{2A} reseptör aktivitesinin dopamin reseptör (D_2) sinyallerini engellediği, A_1 reseptör aktivitesinin ise dopamin salınımını inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu bilgilerin ışığında parkinsonlu hayvan modelleri üzerinde yapılan deneylerde motor fonksiyonların, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerin geliştiğinin gözlemlenmesi A_1/A_{2A} reseptör blokajını parkinson tedavisi için yeni bir yaklaşım haline getirmiştir (Xu et al., 2005; Schwarzschild et al., 2006; Cieslak et

al., 2008; Shook et al., 2011;). Parkinsonun yanısıra klinik öncesi çalışmalarda rastlanan nöroprotektif etki dolayısıyla A_1/A_{2A} reseptör blokajının MAO-B inhibisyonu ile biraraya getirilmesi daha etkili Alzheimer ve Parkinson tedavisi için yeni bir yol olarak görülmüştür.

A_{2A} Reseptör antagonisti olduğu bilinen 8-stiril-9-deazaksantin türevlerinin (Grahner et al., 1994) MAO-B inhibisyonu aktivitesinin incelendiği bir çalışmada en iyi A_{2A} reseptör antagonizması ve MAO-B inhibisyonu sergileyen türevin (*E*)-8-(4-klorostiril)-1,3,7-trimetil-1*H*-pirolo[3,2-*d*]pirimidin-2,6-(3*H*,5*H*)-dion, **Bileşik 138**, olduğu bildirilmiştir.

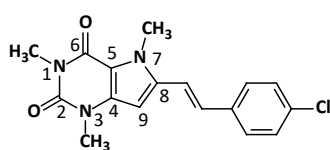
Bu grup üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarında pirimidindion yapısının aktivite için önemli olduğu, stiren halkasındaki klorun meta konumuna gelmesinin her iki aktiviteyi azalttığı, stiren halkasındaki klor yerine trifluorometil, asetil, hidroksil ve siyano gruplarının gelmesi ile aktivitenin azaldığı, ikinci klor sübstitüsyonunun MAO-B inhibisyonunu artırdığı ancak A_{2A} reseptörüne afinitiyi önemli ölçüde azalttığı kaydedilmiştir (Rivara et al., 2013).

A_{2A} reseptör antagonizması sergilediği bildirilen 4H-3,1-benzotiyazin-4-on bileşiğinden yola çıkılarak A_{2A} /MAO-B blokörü bileşik tasarımının yapıldığı araştırmada her iki hedef için en uygun afinite gösteren bileşiğin benzotiyazin halkasının 2. konumunda nonsübstitüe fenilbutanoil amin grubu taşıyan **Bileşik 139** olduğu, ara zincirdeki kısalmanın A_{2A} reseptörlerine afinitiyi azalttığı, MAO-B izoenzimine ise afinitiyi artırdığı belirtilmiştir. Benzotiyazin halkasındaki benzenin tiyofen yapısı ile yer değiştirmesinin ve fenil grubuna sübstitüsyon yapılmasının her iki hedefe de afinitiyi zayıflattığı görülmüştür (Stoessel et al., 2013).

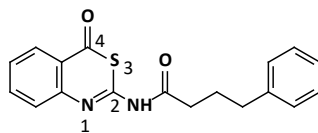
Nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde dual etkili bileşik tasarımının önem kazanması sonucunda MAO-B inhibisyonu bilinen ftalimit yapısına A_1 / A_{2A} reseptör antagonizması özelliği kazandırılması amacıyla ftalimit yapısı 4. ve 5. konumlarından sülfanil türevleri ile sübstitüe edilmiş ve elde edilen bileşikler üzerinde yapılan yapı aktivite çalışmalarında 5-sülfanilftalimit türevlerinin her iki hedefe

4-sülfanilftalimit homologlarından daha yüksek afinite gösterdiği, en yüksek MAO-B inhibisyon aktivitesinin sülfanil grubunda benzil taşıyan ftalimit türevinde olduğu, benzil halkasının para konumuna metoksi grubunun sübstitüe edilmesinin bu bileşiğin A_1 reseptör afinitesini yaklaşık iki katı kadar artırdığı ve en etkin türevin **Bileşik 140** olduğu bildirilmiştir (Van der Walt et al., 2015).

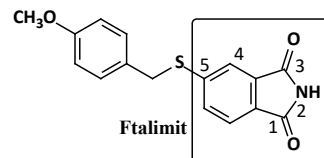
Aynı amaçla N8-sübstitüe pirazino[2,1-f]pürindion yapısında bileşikler tasarlanmış ve sentezlenen bileşikler içinde tetrahidropirazin halkasında 3-(4-klorofenil)propil, **Bileşik141**, ve 2-[(tiyofen-2-il)tiyazol-4-il], **Bileşik 142**, taşıyan grupların en iyi adozin reseptör afinitesi gösteren türevler olduğu ancak MAO-B enzim inhibisyonu özelliklerinin zayıf kaldığı bildirilmiştir. Söz konusu hedeflere optimum düzeyde afinite sergileyen türevin tetrahidropirazin halkasında tetrahidronaftalen-1-il taşıyan, **Bileşik 143** olduğu belirtilmiştir. Yapı-aktivite çalışmalarında Bileşik 141 örneğinde olduğu gibi trisiklik halka ile 8. konumdaki aril halkası arasındaki köprünün uzamasının MAO-B inhibisyon aktivitesini önemli ölçüde azalttığı, buna karşılık reseptör afinitesine katkı sağladığı görülürken, fenil halkasına halojen sübstitüsyonu durumunda etkinin azalmadan devam ettiği kaydedilmiştir. Bileşik 142'nin tetrahidronaftalen halkasına metoksi sübstitüsyonunun hem inhibitör aktiviteyi hem de reseptör afinitesini düşürdüğü görülmüştür (Brunschweiler et al., 2016).



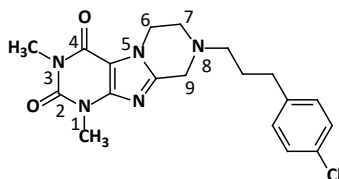
138
IC₅₀ MAO-B: 200 nM
K_i A_{2A}: 260 nM



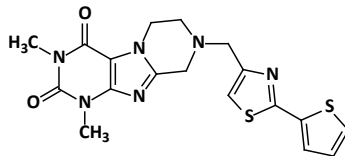
139
IC₅₀ MAO-B: 34,9 ± 2,5 nM
K_i A_{2A}: 39,5 ± 5,8 nM



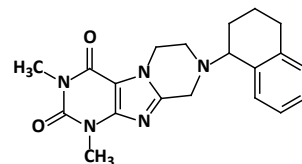
140
IC₅₀ MAO-B: 20 nM
K_i A_{2A}: 369 ± 20 nM



141
IC₅₀ MAO-B: >10 µM
K_i A₁: 65,5 ± 8 nM
K_i A_{2A}: 230 ± 51 nM



142
IC₅₀ MAO-B: >10 µM
K_i A₁: 642 ± 49 nM
K_i A_{2A}: 203 ± 22 nM



143
IC₅₀ MAO-B: 210 ± 41 nM
K_i A₁: 393 ± 101 nM
K_i A_{2A}: 595 ± 51 nM

Şekil 27. $A_{1/2A}$ /MAO-B inhibitörü Bileşikler

SONUÇ

Antidepresan olarak piyasaya sürülen ilk jenerasyon MAO inhibitörlerinin neden oldukları ciddi yan etkiler ve ölümcül ilaç-besin etkileşmeleri sonucu ortaya çıkan hayal kırıklığı MAO inhibitörü ilaçlara bakış açısını değiştirmiş, karşılaşılan toksisitelerinenzim inhibitörlerinin güçlü terapötik yönlerini baskılamaması düşüncesiyle enzim inhibisyonunu reversibl olarak gerçekleştiren ve farklı substratve izoenzim spesifitesine (MAO-A ve MAO-B) sahip selektif inhibitör bileşiklerin tasarımı çalışmalarını güçlenmiştir.İzoformların kristal yapılarının aydınlatılması hedef temelli rasyonel ilaç tasarımına imkan vermiş ve ilaç-reseptör etkileşmelerinin daha iyi anlaşılmasıyla çok sayıda yeni ve selektif MAO-B inhibitörü bileşik sentezlenmiş takiben yapılan yapı-aktivite çalışmaları sonucu farmakofor grubun inhibisyon potansiyelini artıran daha etkili ve daha selektif inhibitör bileşiklere ulaşılmıştır.

Enzimin flavin grubunun 4a'sına bağlanan inhibitör bileşik tranilsipromin dışındaki MAO-B inhibitörlerinin çoğu aktivitelerini aynı grubun N5'i ile bağlanmak suretiyle irreversibl olarak göstermiştir. B izoformunun aktif bölgesinin Ile199'un açık ve kapalı konformasyonuna bağlı olarak tek ya da iki parçalı olabilmesi ve bir kapı görevi gören bu amino asidin kapalı ve açık haline bağlı olarak enzimin hem izatin gibi yapısal olarak küçük inhibitörleri hem de safinamid gibi kaviteyi tamamen dolduran liganları bağlayabilmesi ilk MAO-B inhibitörü bileşiklerin nonselektif bir şekilde her iki izoform için benzer sonuçlar vermesine neden olmuştur. Ile199'nun fleksibl yapısından kaynaklanan ve inhibitörlerle etkileşmede anahtar rol oynayan bu durum doğal bileşiklerden, sentetik bileşiklerden ve önceki MAO inhibitörlerinin modifikasyonundan elde edilen çok çeşitli kimyasal yapıya sahip ve hMAO-B'ye spesifik inhibitör bileşiklerin bulunmasıyla kontrol edilebilmiştir. Bununla birlikte kendi içinde tutarlı bir yapı aktivite sonucuna ulaşmada enzim deneylerinin uyumu (kemoluminesans, spektrofotometrik, rasyoligand bağlama) ve farklı bazen de uygun olmayan enzim kaynaklarının (insan rekombinant enzim, sıçan beyni ve karaciğeri) standardizasyonun önemi unutulmamalıdır.

İlaç tasarımında yeni ve dikkat çekici bir yaklaşım olan multifonksiyonel ilaç tasarımı hem medisinal kimyada hem de tıpta büyük ilgi çekmektedir. Bu şekilde yan etkileri azaltılmış, doz ve ilaç alımı sınırlandırılmış, hasta uyuncu arttırılmış tedaviye imkan sağlanmaktadır. Hastalık etkeni birden fazla enzim ve reseptöre aynı anda bağlanan (ChE/MAO-B) bileşikler tek ilaç tek reseptör yaklaşımını değiştirerek polifarmakolojik yaklaşımla selektif ve reversibl MAO-B inhibitörü bileşik tasarımının önünü açarak önemini arttırmıştır. Günümüzde

MAO enziminin çeşitli nörolojik hastalıklarda artmış düzeyi ile nörojenik hastalıkların oluşumu arasında kurulan ilişkiyle MAO inhibitörleri nöroterapötik ve nöroprotektif etkili bileşikler olarak gündeme gelmiş ancak bu hastalıkların kompleks yapısı ve nöroprotektif etkisinin altında yatan nedenin tam olarak açıklanamamış olması dikkati farklı etki mekanizmalarını içeren çoklu hedefe yönlendirilmiş MAO B inhibitörlerine çekmiştir. Buna bağlı olarak MAO B inhibitörlerinin depresyon, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde nörojenik aminlerin konsantrasyonlarını düzenlemesi ve serbest radikal oluşumunu önlemesi suretiyle nöroprotektif olarak değerlendirilebileceği ve kanser, fibromiyalji, diyabet, glokom ve inflamasyon gibi başka terapötik hedeflerle de ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Bu polifarmakolojik ve multifonksiyonel senaryolar MAO-B inhibitörlerinin bilim dünyasındaki yerini sağlamlaştırmakta ve merkezi sinir sistemi hastalıkları ile sınırlı kalmayan bir terapötik alan sunmaktadır. Bununla birlikte MAO'lerinin klinik farmakolojisi ile ilgili araştırılacak verilerin çokluğu ve farmakodinamik/ farmakokinetik özelliklerinin daha iyi anlaşılması gerekliliği bu grup ilaçların hastalıkların tedavisinde etkin bir şekilde yer almasını yavaşlatmaktadır. Gelecekteki çalışmalar MAO'lerinin yaşla ilişkili davranışsal değişiklikleri yavaşlatabileceği ve yaşa bağlı depresyon, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığına karşı duyarlılığı azaltabilmesinden yola çıkılarak yaşlı, sağlıklı beyinlerdeki katekolaminerjik sistemin yaşa bağlı fizyolojik aktivitesindeki düşüşü yavaşlatan olası önleyici ilaçların bulunmasına adanmıştır.

KAYNAKLAR

- Al-Baghdadi, O. B., Prater, N. I., Van der Schyf, C. J., & Geldenhuys, W. J. (2012). Inhibition of monoamine oxidase by derivatives of piperine, an alkaloid from the pepper plant *Piper nigrum*, for possible use in Parkinson's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(23), 7183-7188.
- Alcaro, S., Gaspar, A., Ortuso, F., Milhazes, N., Orallo, F., Uriarte, E., Yanez, M., & Borges, F. (2010). Chromone-2- and -3-carboxylic acids inhibit differently monoamine oxidases A and B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(9), 2709-2712.
- Bach, A. W. J., Lan, N. C., Johnson, D. L., Abell, C. W., Bembenek, M. E., Kwan, S. W., Seeburg, P. H., & Shih, J. C. (1988). cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 85(13), 4934-4938.
- Badavath, V. N., Ciftci-Yabanoglu, S., Bhakat, S., Timiri, A. K., Sinha, B. N., Ucar, G., Soliman, M. E. S., & Jayaprakash, V. (2015). Monoamine oxidase inhibitory activity of 2-aryl-4H-chromen-4-ones. *Bioorg. Chem.*, 58, 72-80.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., III, Beer, B., & Lipka, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science (Washington, D. C., 1883-)*, 217(4558), 408-417.
- Binda, C., Li, M., Hubalek, F., Restelli, N., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2003). Insights into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from high-resolution crystal structures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(17), 9750-9755.
- Binda, C., Mattevi, A., & Edmondson, D. E. (2011). Structural properties of human monoamine oxidases A and B. *Int. Rev. Neurobiol.*, 100, 1-11.
- Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubalek, F., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2002). Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat. Struct. Biol.*, 9(1), 22-26.
- Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2007). Structures of Human Monoamine Oxidase B Complexes with Selective Noncovalent Inhibitors: Saffinamide and Coumarin Analogs. *J. Med. Chem.*, 50(23), 5848-5852.
- Booysen, H. P., Moraal, C., Terre'Blanche, G., Petzer, A., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011). Thio- and aminocaffeine analogues as inhibitors of human monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(24), 7507-7518.
- Brunschweiler, A., Koch, P., Schlenk, M., Rafahi, M., Radjainia, H., Kueppers, P., Hinz, S., Pineda, F., Wiese, M., Hockemeyer, J., Heer, J., Denonne, F., & Mueller, C. E. (2016). 8-Substituted 1,3-dimethyltetrahydropyrazino[2,1-f]purinediones: Water-soluble adenosine receptor antagonists and monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 24(21), 5462-5480.
- Carotti, A., Altomare, C., Catto, M., Gnerre, C., Summo, L., De Marco, A., Rose, S., Jenner, P., & Testa, B. (2006). Lipophilicity plays a major role in modulating the inhibition of monoamine oxidase B by 7-substituted coumarins. *Chem. Biodiversity*, 3(2), 134-149.
- Carradori, S., D'Ascenzio, M., De Monte, C., Secci, D., & Yanez, M. (2013). Synthesis and Selective Human Monoamine Oxidase B Inhibition of Heterocyclic Hybrids Based on Hydrazine and Thiazole Scaffolds. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 346(1), 17-22.
- Carroll, R. T., Dluzen, D. E., Stinnett, H., Awale, P. S., Funk, M. O., & Geldenhuys, W. J. (2011). Structure-activity relationship and docking studies of thiazolidinedione-type compounds with monoamine oxidase B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21(16), 4798-4803.
- Catto, M., Nicolotti, O., Leonetti, F., Carotti, A., Favia, A. D., Soto-Otero, R., Mendez-Alvarez, E., & Carotti, A. (2006). Structural Insights into Monoamine Oxidase Inhibitory Potency and Selectivity of 7-Substituted Coumarins from Ligand- and Target-Based Approaches. *J. Med. Chem.*, 49(16), 4912-4925.
- Chen, J.-F., Xu, K., Petzer, J. P., Staal, R., Xu, Y.-H., Beilstein, M., Sonsalla, P. K., Castagnoli, K., Castagnoli, N., Jr., & Schwarzschild, M. A. (2001). Neuroprotection by caffeine and A2A adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 21(10), RC143/141-RC143/146.
- Chen, R., Xiao, J., Ni, Y., Xu, H.-F., Zheng, M., Tong, X., Zhang, T.-T., Liao, C., & Tang, W.-J. (2016). Novel tricyclic pyrazolo[1,5-d][1,4]benzoxazepin-5(6H)-one: Design, synthesis, model and use as hMAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 24(8), 1741-1748.
- Chimenti, F., Bolasco, A., Manna, F., Secci, D., Chimenti, P., Befani, O., Turini, P., Giovannini, V., Mondovi, B., Cirilli, R., & La Torre, F. (2004). Synthesis and Selective Inhibitory Activity of 1-Acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole Derivatives against Monoamine Oxidase. *J. Med. Chem.*, 47(8), 2071-2074.
- Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Yanez, M., Orallo, F., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2010a). Investigations on the 2-thiazolylhydrazine scaffold: Synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(15), 5715-5723.

- Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., Yanez, M., Orallo, F., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2009a). Chalcones: A Valid Scaffold for Monoamine Oxidases Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 52(9), 2818-2824.
- Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O., Turini, P., Alcaro, S., Ortuso, F., Cardia, M. C., & Distinto, S. (2007). Selective Inhibitory Activity against MAO and Molecular Modeling Studies of 2-Thiazolylhydrazone Derivatives. *J. Med. Chem.*, 50(4), 707-712.
- Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Alcaro, S., Ortuso, F., Yanez, M., Orallo, F., Cirilli, R., Ferretti, R., & La Torre, F. (2008). Synthesis, Stereochemical Identification, and Selective Inhibitory Activity against Human Monoamine Oxidase-B of 2-Methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *J. Med. Chem.*, 51(16), 4874-4880.
- Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Bizzarri, B., Granese, A., Carradori, S., Yanez, M., Orallo, F., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2009b). Synthesis, Molecular Modeling, and Selective Inhibitory Activity against Human Monoamine Oxidases of 3-Carboxamido-7-Substituted Coumarins. *J. Med. Chem.*, 52(7), 1935-1942.
- Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Maccioni, E., Cardia, M. C., Yanez, M., Orallo, F., Alcaro, S., Ortuso, F., Cirilli, R., Ferretti, R., Distinto, S., Kirchmair, J., & Langer, T. (2010b). Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(14), 5063-5070.
- Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Yanez, M., Orallo, F., Sanna, M. L., Gallinella, B., & Cirilli, R. (2010c). Synthesis, stereochemical separation, and biological evaluation of selective inhibitors of human MAO-B: 1-(4-arylthiazol-2-yl)-2-(3-methylcyclohexylidene)hydrazines. *J. Med. Chem.*, 53(17), 6516-6520.
- Choi, J. W., Jang, B. K., Cho, N.-c., Park, J.-H., Yeon, S. K., Ju, E. J., Lee, Y. S., Han, G., Pae, A. N., Kim, D. J., & Park, K. D. (2015). Synthesis of a series of unsaturated ketone derivatives as selective and reversible monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(19), 6486-6496.
- Cieslak, M., Komoszynski, M., & Wojtczak, A. (2008). Adenosine A2A receptors in Parkinson's disease treatment. *Purinergic Signalling*, 4(4), 305-312.
- Davison, A. N. (1957). Mechanism of the irreversible inhibition of rat-liver monoamine oxidase by iproniazid (Marsilid). *Biochem. J.*, 67, 316-322.
- De Colibus, L., Li, M., Binda, C., Lustig, A., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2005). Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 102(36), 12684-12689.
- Delogu, G., Picciau, C., Ferino, G., Quezada, E., Podda, G., Uriarte, E., & Vina, D. (2011). Synthesis, human monoamine oxidase inhibitory activity and molecular docking studies of 3-heteroaryl coumarin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(4), 1147-1152.
- Delogu, G. L., Serra, S., Quezada, E., Uriarte, E., Vilar, S., Tatonetti, N. P., & Vina, D. (2014). Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitory Activity: 3-Phenylcoumarins versus 4-Hydroxy-3-phenylcoumarins. *ChemMedChem*, 9(8), 1672-1676.
- Desideri, N., Fioravanti, R., Proietti Monaco, L., Biava, M., Yanez, M., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2013). 1,5-Diphenylpenta-2,4-dien-1-ones as potent and selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 59, 91-100.
- Di Pietro, O., Alencar, N., Esteban, G., Viayna, E., Szalaj, N., Vazquez, J., Juarez-Jimenez, J., Sola, I., Perez, B., Sole, M., Unzeta, M., Munoz-Torrero, D., & Luque, F. J. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of N-methyl-N-[(1,2,3-triazol-4-yl)alkyl]propargylamines as novel monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 24(20), 4835-4854.
- Distinto, S., Meleddu, R., Bianco, G., Sanna, M. L., Arridu, A., Cossu, P., Cottiglia, F., Maccioni, E., Yanez, M., Cirilli, R., Faggi, C., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2016). Drug design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of selective monoaminoxidase B inhibitors based on 3-acetyl-2-dichlorophenyl-5-aryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole chemical scaffold. *Eur. J. Med. Chem.*, 108, 542-552.
- Distinto, S., Yanez, M., Alcaro, S., Cardia, M. C., Gaspari, M., Sanna, M. L., Meleddu, R., Ortuso, F., Kirchmair, J., Markt, P., Bolasco, A., Wolber, G., Secci, D., & Maccioni, E. (2012). Synthesis and biological assessment of novel 2-thiazolylhydrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 284-295.
- Edmondson, D. E., Binda, C., Wang, J., Upadhyay, A. K., & Mattevi, A. (2009). Molecular and mechanistic properties of the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidases. *Biochemistry*, 48(20), 4220-4230.

- Engelbrecht, I., Petzer, J. P., & Petzer, A. (2015). The synthesis and evaluation of sesamol and benzodioxane derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(9), 1896-1900.
- Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Rossi, F., Orallo, F., Yanez, M., Vitali, A., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2010). Synthesis and molecular modelling studies of prenylated pyrazolines as MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(22), 6479-6482.
- Fioravanti, R., Desideri, N., Biava, M., Proietti Monaco, L., Grammatica, L., & Yanez, M. (2013). Design, synthesis, and in vitro hMAO-B inhibitory evaluation of some 1-methyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(18), 5128-5130.
- Fonseca, A., Matos, M. J., Reis, J., Duarte, Y., Gutierrez, M., Santana, L., Uriarte, E., & Borges, F. (2016). Exploring coumarin potentialities: development of new enzymatic inhibitors based on the 6-methyl-3-carboxamidocoumarin scaffold. *RSC Adv.*, 6(55), 49764-49768.
- Fowler, C. J., Mantle, T. J., & Tipton, K. F. (1982). The nature of the inhibition of rat liver monoamine oxidase types A and B by the acetylenic inhibitors clorgyline, 1-deprenyl and pargyline. *Biochem. Pharmacol.*, 31(22), 3555-3561.
- Fowler, C. J., & Tipton, K. F. (1984). On the substrate specificities of the two forms of monoamine oxidase. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36(2), 111-115.
- Frickel, F. F., Kuekenhoehner, T., Rendenbach, B., Weifenbach, H., & Teschendorf, H. J. (1990). DE3834860A1.
- Gaspar, A., Reis, J., Fonseca, A., Milhazes, N., Vina, D., Uriarte, E., & Borges, F. (2011a). Chromone 3-phenylcarboxamides as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21(2), 707-709.
- Gaspar, A., Silva, T., Yanez, M., Vina, D., Orallo, F., Ortuso, F., Uriarte, E., Alcaro, S., & Borges, F. (2011b). Chromone, a privileged scaffold for the development of monoamine oxidase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 54(14), 5165-5173.
- Gaspar, A., Teixeira, F., Uriarte, E., Milhazes, N., Melo, A., Cordeiro, M. N. D. S., Ortuso, F., Alcaro, S., & Borges, F. (2011c). Towards the Discovery of a Novel Class of Monoamine Oxidase Inhibitors: Structure-Property-Activity and Docking Studies on Chromone Amides. *ChemMedChem*, 6(4), 628-632.
- Geldenhuis, W. J., Darvesh, A. S., Funk, M. O., Van der Schyf, C. J., & Carroll, R. T. (2010). Identification of novel monoamine oxidase B inhibitors by structure-based virtual screening. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(17), 5295-5298.
- Geldenhuis, W. J., Funk, M. O., Van der Schyf, C. J., & Carroll, R. T. (2012). A scaffold hopping approach to identify novel monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(3), 1380-1383.
- Gnerre, C., Catto, M., Leonetti, F., Weber, P., Carrupt, P.-A., Altomare, C., Carotti, A., & Testa, B. (2000). Inhibition of Monoamine Oxidases by Functionalized Coumarin Derivatives: Biological Activities, QSARs, and 3D-QSARs. *J. Med. Chem.*, 43(25), 4747-4758.
- Goekhan-Kelekci, N., Koyunoglu, S., Yabanoglu, S., Yelekci, K., Oezgen, O., Ucar, G., Erol, K., Kendi, E., & Yesilada, A. (2009). New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: Synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorg. Med. Chem.*, 17(2), 675-689.
- Goekhan-Kelekci, N., Yabanoglu, S., Kuepeli, E., Salgin, U., Oezgen, O., Ucar, G., Yesilada, E., Kendi, E., Yesilada, A., & Bilgin, A. A. (2007). A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and antiinflammatory analgesics. *Bioorg. Med. Chem.*, 15(17), 5775-5786.
- Goekhan, N., Yesilada, A., Ucar, G., Erol, K., & Bilgin, A. A. (2003). 1-N-substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: Synthesis and evaluation as MAO inhibitors. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 336(8), 362-371.
- Gokhan-Kelekci, N., Simsek, O. O., Ercan, A., Yelekci, K., Sahin, Z. S., Isik, S., Ucar, G., & Bilgin, A. A. (2009). Synthesis and molecular modeling of some novel hexahydroindazole derivatives as potent monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 17(18), 6761-6772.
- Grahner, B., Winiwarter, S., Lanzner, W., & Mueller, C. E. (1994). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Deaxanthines: Analogs of Potent A1- and A2-Adenosine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, 37(10), 1526-1534.
- Greenblatt, H. M., Kryger, G., Lewis, T., Silman, I., & Sussman, J. L. (1999). Structure of acetylcholinesterase complexed with (-)-galanthamine at 2.3 Å resolution. *FEBS Lett.*, 463(3), 321-326.
- 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. (2005). Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer β -amyloid peptide in rodent. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102(47), 17213-17218.

- Grimsby, J., Lan, N. C., Neve, R., Chen, K., & Shih, J. C. (1990). Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA. *J. Neurochem.*, 55(4), 1166-1169.
- Gritsch, S., Guccione, S., Hoffmann, R., Cambria, A., Raciti, G., & Langer, T. (2001). A 3D QSAR study of monoamino oxidase-B inhibitors using the chemical function based pharmacophore generation approach. *J. Enzyme Inhib.*, 16(3), 199-215.
- Haraguchi, H., Tanaka, Y., Kabbash, A., Fujioka, T., Ishizu, T., & Yagi, A. (2004). Monoamine oxidase inhibitors from *Gentiana lutea*. *Phytochemistry (Elsevier)*, 65(15), 2255-2260.
- Hatano, T., Fukuda, T., Miyase, T., Noro, T., & Okuda, T. (1991). Phenolic constituents of licorice. III. Structures of glicoricone and licofuranone, and inhibitory effects of licorice constituents on monoamine oxidase. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(5), 1238-1243.
- Helguera, A. M., Perez-Machado, G., Cordeiro, M. N. D. S., & Borges, F. (2012). Discovery of MAO-B inhibitors - present status and future directions part I: oxygen heterocycles and analogs. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 12(10), 907-919.
- Hossain, C. F., Okuyama, E., & Yamazaki, M. (1996). A new series of coumarin derivatives having monoamine oxidase inhibitory activity from *Monascus anka*. *Chem. Pharm. Bull.*, 44(8), 1535-1539.
- Huang, M., Xie, S.-S., Jiang, N., Lan, J.-S., Kong, L.-Y., & Wang, X.-B. (2015). Multifunctional coumarin derivatives: Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, anti- β -amyloid (A β) aggregation and metal chelation properties against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(3), 508-513.
- Hubalek, F., Binda, C., Khalil, A., Li, M., Mattevi, A., Castagnoli, N., & Edmondson, D. E. (2005). Demonstration of isoleucine 199 as a structural determinant for the selective inhibition of human monoamine oxidase B by specific reversible inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 280(16), 15761-15766.
- Hubalek, F., Binda, C., Li, M., Herzig, Y., Sterling, J., Youdim, M. B. H., Mattevi, A., & Edmondson, D. E. (2004). Inactivation of purified human recombinant monoamine oxidases A and B by rasagiline and its analogues. *J. Med. Chem.*, 47(7), 1760-1766.
- Huleatt, P. B., Khoo, M. L., Chua, Y. Y., Tan, T. W., Liew, R. S., Balogh, B., Deme, R., Goloncser, F., Magyar, K., Sheela, D. P., Ho, H. K., Sperlagh, B., Matyus, P., & Chai, C. L. L. (2015). Novel Arylalkenylpropargylamines as Neuroprotective, Potent, and Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease. *J. Med. Chem.*, 58(3), 1400-1419.
- Huong, D. T. L., Choi, H. C., Rho, T. C., Lee, H. S., Lee, M. K., & Kim, Y. H. (1999). Inhibitory activity of monoamine oxidase by coumarins from *Peucedanum japonicum*. *Arch. Pharmacol Res.*, 22(3), 324-326.
- Jayasinghe, L., Rupasinghe, G. K., Hara, N., & Fujimoto, Y. (2006). Geranylated phenolic constituents from the fruits of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry (Elsevier)*, 67(13), 1353-1358.
- Jo, G., Ahn, S., Kim, B.-G., Park, H. R., Kim, Y. H., Choo, H. A., Koh, D., Chong, Y., Ahn, J.-H., & Lim, Y. (2013). Chromenylchalcones with inhibitory effects on monoamine oxidase B. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(24), 7890-7897.
- Johnson, C. L. (1976). Quantitative structure-activity studies on monoamine oxidase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 19(5), 600-605.
- Kadir, H. A., & Knowles, C. O. (1981). Inhibition of rat brain monoamine oxidase by insecticides, acaricides and related compounds. *Gen. Pharmacol.*, 12(4), 239-247.
- Kim, J. H., Son, Y. K., Kim, G. H., & Hwang, K. H. (2013). Xanthoangelol and 4-hydroxyderricin are the major active principles of the inhibitory activities against monoamine oxidases on *Angelica keiskei* K. *Biomol. Ther.*, 21(3), 234-240.
- Kong, L. D., Tan, R. X., Woo, A. Y. H., & Cheng, C. H. K. (2001). Inhibition of rat brain monoamine oxidase activities by psoralen and isopsoralen: implications for the treatment of affective disorders. *Pharmacol. Toxicol. (Copenhagen)*, 88(2), 75-80.
- Kosak, U., Knez, D., Coquelle, N., Brus, B., Pislari, A., Nachon, F., Brazzolotto, X., Kos, J., Colletier, J.-P., & Gobec, S. (2017). N-Propargylpiperidines with naphthalene-2-carboxamide or naphthalene-2-sulfonamide moieties: Potential multifunctional anti-Alzheimer's agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 25(2), 633-645.
- Lan, J.-S., Zhang, T., Liu, Y., Zhang, Y., Hou, J.-w., Xie, S.-S., Yang, J., Ding, Y., & Cai, Z.-z. (2017). Synthesis and evaluation of small molecules bearing a benzyloxy substituent as novel and potent monoamine oxidase inhibitors. *MedChemComm*, 8(2), 471-478.
- Lee, J., Lee, Y., Park, S. J., Lee, J., Kim, Y. S., Suh, Y.-G., & Lee, J. (2017). Discovery of highly selective and potent monoamine oxidase B inhibitors: Contribution of additional phenyl rings introduced into 2-aryl-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-one. *Eur. J. Med. Chem.*, 130, 365-378.
- Legoabe, L., Kruger, J., Petzer, A., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011). Monoamine oxidase inhibition by selected anilide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(10), 5162-5174.

- Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2012a). Inhibition of monoamine oxidase by selected C6-substituted chromone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 49, 343-353.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2012b). Selected C7-substituted chromone derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 45, 1-11.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2012c). Selected chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(17), 5480-5484.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2014). α -Tetralone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(12), 2758-2763.
- Legoabe, L. J., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2015). The Synthesis and Evaluation of C7-Substituted α -Tetralone Derivatives as Inhibitors of Monoamine Oxidase. *Chem. Biol. Drug Des.*, 86(4), 895-904.
- Liston, D. R., Nielsen, J. A., Villalobos, A., Chapin, D., Jones, S. B., Hubbard, S. T., Shalaby, I. A., Ramirez, A., Nason, D., & White, W. F. (2004). Pharmacology of selective acetylcholinesterase inhibitors: implications for use in Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 486(1), 9-17.
- Lu, C., Zhou, Q., Yan, J., Du, Z., Huang, L., & Li, X. (2013). A novel series of tacrine-selegiline hybrids with cholinesterase and monoamine oxidase inhibition activities for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 745-753.
- Luehr, S., Vilches-Herrera, M., Fierro, A., Ramsay, R. R., Edmondson, D. E., Reyes-Parada, M., Cassels, B. K., & Iturriaga-Vasquez, P. (2010). 2-Arylthiomorpholine derivatives as potent and selective monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(4), 1388-1395.
- Maccioni, E., Alcaro, S., Cirilli, R., Vigo, S., Cardia, M. C., Sanna, M. L., Meleddu, R., Yanez, M., Costa, G., Casu, L., Matyus, P., & Distinto, S. (2011). 3-Acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles: a new scaffold for the selective inhibition of monoamine oxidase B. *J. Med. Chem.*, 54(18), 6394-6398.
- Maccioni, E., Alcaro, S., Orallo, F., Cardia, M. C., Distinto, S., Costa, G., Yanez, M., Sanna, M. L., Vigo, S., Meleddu, R., & Secci, D. (2010). Synthesis of new 3-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives. An investigation on their ability to inhibit monoamine oxidase. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(10), 4490-4498.
- Manley-King, C. I., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011a). Inhibition of monoamine oxidase by C5-substituted phthalimide analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(16), 4829-4840.
- Manley-King, C. I., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011b). Inhibition of monoamine oxidase by selected C5- and C6-substituted isatin analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(1), 261-274.
- Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Bizzarri, B., Befani, O., Pietrangeli, P., Mondovi, B., & Turini, P. (1998). Inhibitory effect of 1,3,5-triphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives on activity of amine oxidases. *J. Enzyme Inhib.*, 13(3), 207-216.
- Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Bizzarri, B., Befani, O., Turini, P., Mondovi, B., Alcaro, S., & Tafi, A. (2002). Inhibition of amine oxidases activity by 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(24), 3629-3633.
- Mathew, B., Haridas, A., Lakshmanan, B., Ucar, G., Baysal, I., Joy, M., Mathew, G. E., & Jayaprakash, V. (2016a). Synthesis, Biochemistry, and Computational Studies of Brominated Thienyl Chalcones: A New Class of Reversible MAO-B Inhibitors. *ChemMedChem*, 11(11), 1161-1171.
- Mathew, B., Haridas, A., Ucar, G., Baysal, I., Adeniyi, A. A., Soliman, M. E. S., Joy, M., Mathew, G. E., Lakshmanan, B., & Jayaprakash, V. (2016b). Exploration of chlorinated thienyl chalcones: A new class of monoamine oxidase-B inhibitors. *Int. J. Biol. Macromol.*, 91, 680-695.
- Matos, M. J., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L., & Vina, D. (2011). MAO inhibitory activity modulation: 3-Phenylcoumarins versus 3-benzoylcoumarins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21(14), 4224-4227.
- Matos, M. J., Vilar, S., Gonzalez-Franco, R. M., Uriarte, E., Santana, L., Friedman, C., Tatonetti, N. P., Vina, D., & Fontenla, J. A. (2013). Novel (coumarin-3-yl)carbamates as selective MAO-B inhibitors: Synthesis, in vitro and in vivo assays, theoretical evaluation of ADME properties and docking study. *Eur. J. Med. Chem.*, 63, 151-161.
- Matos, M. J., Vina, D., Janeiro, P., Borges, F., Santana, L., & Uriarte, E. (2010). New halogenated 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(17), 5157-5160.
- Matos, M. J., Vina, D., Picciau, C., Orallo, F., Santana, L., & Uriarte, E. (2009a). Synthesis and evaluation of 6-methyl-3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(17), 5053-5055.
- Matos, M. J., Vina, D., Quezada, E., Picciau, C., Delogu, G., Orallo, F., Santana, L., & Uriarte, E. (2009b). A new series of 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(12), 3268-3270.

- Mazouz, F., Gueddari, S., Burstein, C., Mansuy, D., & Milcent, R. (1993). 5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one derivatives and related analogues: new reversible, highly potent, and selective monoamine oxidase type B inhibitors. *J. Med. Chem.*, 36(9), 1157-1167.
- Mazouz, F., Lebreton, L., Milcent, R., & Burstein, C. (1988). Inhibition of monoamine oxidase types A and B by 2-aryl-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-one derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 23(5), 441-451.
- Mazouz, F., Lebreton, L., Milcent, R., & Burstein, C. (1990). 5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one derivatives and sulfur analog as new selective and competitive monoamine oxidase type B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 25(8), 659-671.
- Mazzone, G., Pignatello, R., Panico, A., Mazzone, S., Puglisi, G., Pennisi, G., Raciti, G., Mazzone, P., & Matera, M. (1992). MAOI activity of some novel series of substituted thiazol-2-yl-hydrazines. *Pharmazie*, 47(12), 902-910.
- Minders, C., Petzer, J. P., Petzer, A., & Lourens, A. C. U. (2015). Monoamine oxidase inhibitory activities of heterocyclic chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(22), 5270-5276.
- Mishra, N., & Sasmal, D. (2011). Development of selective and reversible pyrazoline based MAO-B inhibitors: Virtual screening, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21(7), 1969-1973.
- Mladenovic, M., Patsilnakos, A., Pirolli, A., Sabatino, M., & Ragno, R. (2017). Understanding the Molecular Determinant of Reversible Human Monoamine Oxidase B Inhibitors Containing 2H-Chromen-2-One Core: Structure-Based and Ligand-Based Derived Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships Predictive Models. *J. Chem. Inf. Model.*, 57(4), 787-814.
- Morales-Camilo, N., Salas, C. O., Sanhueza, C., Espinosa-Bustos, C., Sepulveda-Boza, S., Reyes-Parada, M., Gonzalez-Nilo, F., Caroli-Rezende, M., & Fierro, A. (2015). Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Simulation of Chalcones and Aurones as Selective MAO-B Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85(6), 685-695.
- Mostert, S., Mentz, W., Petzer, A., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2012). Inhibition of monoamine oxidase by 8-[(phenylethyl)sulfanyl]caffeine analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 20(24), 7040-7050.
- Mostert, S., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2015). Indanones As High-Potency Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase. *ChemMedChem*, 10(5), 862-873.
- Mu, L.-H., Wang, B., Ren, H.-Y., Liu, P., Guo, D.-H., Wang, F.-M., Bai, L., & Guo, Y.-S. (2012). Synthesis and inhibitory effect of piperine derivatives on monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(9), 3343-3348.
- Nel, M. S., Petzer, A., Petzer, J. P., & Legoabe, L. J. (2016). 2-Benzylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(19), 4599-4605.
- Okaecwe, T., Swanepoel, A. J., Petzer, A., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2012). Inhibition of monoamine oxidase by 8-phenoxyethylcaffeine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 20(14), 4336-4347.
- Pan, X., Kong, L.-D., Zhang, Y., Cheng, C. H. K., & Tan, R.-X. (2000). In vitro inhibition of rat monoamine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranchetia chinensis*. *Acta Pharmacol. Sin.*, 21(10), 949-953.
- Park, H. R., Kim, J., Kim, T., Jo, S., Yeom, M., Moon, B., Choo, I. H., Lee, J., Lim, E. J., Park, K. D., Min, S.-J., Nam, G., Keum, G., Lee, C. J., & Choo, H. (2013). Oxazolopyridines and thiazolopyridines as monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(17), 5480-5487.
- Parmar, S. S., Pandey, B. R., Dwivedi, C., & Harbison, R. D. (1974). Anticonvulsant activity and monoamine oxidase inhibitory properties of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *J. Pharm. Sci.*, 63(7), 1152-1155.
- Petzer, J. P., Steyn, S., Castagnoli, K. P., Chen, J.-F., Schwarzschild, M. A., Van der Schyf, C. J., & Castagnoli, N. (2003). Inhibition of monoamine oxidase B by selective adenosine A2A receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 11(7), 1299-1310.
- Pignatello, R., Mazzone, S., Castelli, F., Mazzone, P., Raciti, G., & Mazzone, G. (1994). MAOI activity of thiosemicarbazides and related 2-thiazolylylhydrazines. *Pharmazie*, 49(4), 272-276.
- Pisani, L., Catto, M., Nicolotti, O., Grossi, G., Di Braccio, M., Soto-Otero, R., Mendez-Alvarez, E., Stefanachi, A., Gadaleta, D., & Carotti, A. (2013). Fine molecular tuning at position 4 of 2H-chromen-2-one derivatives in the search of potent and selective monoamine oxidase B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 723-739.
- Pisani, L., Farina, R., Nicolotti, O., Gadaleta, D., Soto-Otero, R., Catto, M., Di Braccio, M., Mendez-Alvarez, E., & Carotti, A. (2015). In silico design of novel 2H-chromen-2-one derivatives as potent and selective MAO-B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 89, 98-105.

- Pisani, L., Farina, R., Soto-Otero, R., Denora, N., Mangiatordi, G. F., Nicolotti, O., Mendez-Alvarez, E., Altomare, C. D., Catto, M., & Carotti, A. (2016). Searching for multi-targeting neurotherapeutics against Alzheimer's: discovery of potent AChE-MAO B inhibitors through the decoration of the 2H-chromen-2-one structural motif. *Molecules*, 21(3), 362/361-362/315.
- Pretorius, J., Malan, S. F., Castagnoli, N., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2008). Dual inhibition of monoamine oxidase B and antagonism of the adenosine A2A receptor by (E,E)-8-(4-phenylbutadien-1-yl) caffeine analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(18), 8676-8684.
- Prins, L. H. A., Petzer, J. P., & Malan, S. F. (2010). Inhibition of monoamine oxidase by indole and benzofuran derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 45(10), 4458-4466.
- Quinn, L. P., Crook, B., Hows, M. E., Vidgeon-Hart, M., Chapman, H., Upton, N., Medhurst, A. D., & Virley, D. J. (2008). The PPAR γ agonist pioglitazone is effective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease through inhibition of monoamine oxidase B. *Br. J. Pharmacol.*, 154(1), 226-233.
- Raciti, G., Mazzone, P., Raudino, A., Mazzone, G., & Cambria, A. (1995). Inhibition of rat liver mitochondrial monoamine oxidase by hydrazine-thiazole derivatives: structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.*, 3(11), 1485-1491.
- Reis, J., Cagide, F., Chavarria, D., Silva, T., Fernandes, C., Gaspar, A., Uriarte, E., Remiao, F., Alcaro, S., Ortuso, F., & Borges, F. (2016). Discovery of New Chemical Entities for Old Targets: Insights on the Lead Optimization of Chromone-Based Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 59(12), 5879-5893.
- Rendenbach-Mueller, B., Schlecker, R., Traut, M., & Weifenbach, H. (1994). Synthesis of coumarins as subtype-selective inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4(10), 1195-1198.
- Rendenbach, B., Weifenbach, H., & Teschendorf, H. J. (1990). DE3834861A1.
- Rivara, S., Piersanti, G., Bartocchini, F., Diamantini, G., Pala, D., Riccioni, T., Stasi, M. A., Cabri, W., Borsini, F., Mor, M., Tarzia, G., & Minetti, P. (2013). Synthesis of (E)-8-(3-Chlorostyryl) caffeine Analogues Leading to 9-Deazaxanthine Derivatives as Dual A2A Antagonists/MAO-B Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 56(3), 1247-1261.
- Robinson, S. J., Petzer, J. P., Petzer, A., Bergh, J. J., & Lourens, A. C. U. (2013). Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(17), 4985-4989.
- Sahoo, A., Yabanoglu, S., Sinha, B. N., Ucar, G., Basu, A., & Jayaprakash, V. (2010). Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(1), 132-136.
- Sasidharan, R., Manju, S. L., Ucar, G., Baysal, I., & Mathew, B. (2016). Identification of Indole-Based Chalcones: Discovery of a Potent, Selective, and Reversible Class of MAO-B Inhibitors. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 349(8), 627-637.
- Sathyanarayana, R. T. S., & Yeragani, V. K. (2009). Hypertensive crisis and cheese. *Indian J Psychiatry*, 51(1), 65-66.
- Schintu, N., Frau, L., Ibba, M., Caboni, P., Garau, A., Carboni, E., & Carta, A. R. (2009). PPAR-gamma-mediated neuroprotection in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.*, 29(5), 954-963.
- Schwartz, M. A. (1962). Monoamine oxidase inhibition by isocarboxazid (Marplan). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 135, 1-6.
- Schwarzschild, M. A., Agnati, L., Fuxe, K., Chen, J.-F., & Morelli, M. (2006). Targeting adenosine A2A receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 29(11), 647-654.
- Secci, D., Bolasco, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Nescatelli, R., & Yanez, M. (2012). Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. *Eur. J. Med. Chem.*, 58, 405-417.
- Secci, D., Carradori, S., Bolasco, A., Chimenti, P., Yanez, M., Ortuso, F., & Alcaro, S. (2011). Synthesis and selective human monoamine oxidase inhibition of 3-carbonyl, 3-acyl, and 3-carboxyhydrazido coumarin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(10), 4846-4852.
- Serra, S., Ferino, G., Matos, M. J., Vazquez-Rodriguez, S., Delogu, G., Vina, D., Cadoni, E., Santana, L., & Uriarte, E. (2012). Hydroxycoumarins as selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(1), 258-261.
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu. Rev. Neurosci.*, 22, 197-217.
- Shimizu, K., Kondo, R., Sakai, K., Buabarn, S., & Dilokkunanant, U. (2000). A geranylated chalcone with 5 α -reductase inhibitory properties from *Artocarpus incisus*. *Phytochemistry*, 54(8), 737-739.
- Shook, B. C., & Jackson, P. F. (2011). Adenosine A2A Receptor Antagonists and Parkinson's Disease. *ACS Chem. Neurosci.*, 2(10), 555-567.

- Son, S.-Y., Mat, J., Kondou, Y., Yoshimura, M., Yamashita, E., & Tsukihara, T. (2008). Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105(15), 5739-5744.
- Song, B., Xiao, T., Qi, X., Li, L.-N., Qin, K., Nian, S., Hu, G.-X., Yu, Y., Liang, G., & Ye, F. (2012). Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(4), 1739-1742.
- Soni, N., Pande, K., Kalsi, R., Gupta, T. K., Parmar, S. S., & Barthwal, J. P. (1987). Inhibition of rat brain monoamine oxidase and succinic dehydrogenase by anticonvulsant pyrazolines. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 56(1), 129-132.
- Spencer, C. M., & Noble, S. (1998). Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 13(5), 391-411.
- Stoessel, A., Schlenk, M., Hinz, S., Kueppers, P., Heer, J., Guetschow, M., & Mueller, C. E. (2013). Dual Targeting of Adenosine A2A Receptors and Monoamine Oxidase B by 4H-3,1-Benzothiazin-4-ones. *J. Med. Chem.*, 56(11), 4580-4596.
- Strydom, B., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2011). 8-Aryland alkyloxycaine analogues as inhibitors of monoamine oxidase. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(8), 3474-3485.
- Strydom, B., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2013). Inhibition of monoamine oxidase by phthalide analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(5), 1269-1273.
- Strydom, B., Malan, S. F., Castagnoli, N., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2010). Inhibition of monoamine oxidase by 8-benzoyloxycaine analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(3), 1018-1028.
- Sugimoto, H., Iimura, Y., Yamanishi, Y., & Yamatsu, K. (1995). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine Hydrochloride and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, 38(24), 4821-4829.
- Sun, Y., Chen, J., Chen, X., Huang, L., & Li, X. (2013). Inhibition of cholinesterase and monoamine oxidase-B activity by Tacrine-Homoisoflavonoid hybrids. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(23), 7406-7417.
- Takao, K., Saito, T., Chikuda, D., & Sugita, Y. (2016). 2-Azolychromone Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of Monoamine Oxidases A and B. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 64(10), 1499-1504.
- Tanaka, S., Kuwai, Y., & Tabata, M. (1987). Isolation of monoamine oxidase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* roots and the structure-activity relationship. *Planta Med.*, 53(1), 5-8.
- Tzvetkov, N. T., Hinz, S., Kueppers, P., Gastreich, M., & Mueller, C. E. (2014). Indazole- and Indole-5-carboxamides: Selective and Reversible Monoamine Oxidase B Inhibitors with Subnanomolar Potency. *J. Med. Chem.*, 57(15), 6679-6703.
- Van den Berg, D., Zoellner, K. R., Ogunrombi, M. O., Malan, S. F., Terre'Blanche, G., Castagnoli, N., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2007). Inhibition of monoamine oxidase B by selected benzimidazole and caffeine analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 15(11), 3692-3702.
- Van der Walt, E. M., Milczek, E. M., Malan, S. F., Edmondson, D. E., Castagnoli, N., Jr., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2009). Inhibition of monoamine oxidase by (E)-styrylisatin analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(9), 2509-2513.
- Van der Walt, M. M., Terre'Blanche, G., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2012). Novel sulfanylphthalimide analogues as highly potent inhibitors of monoamine oxidase B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(21), 6632-6635.
- Van der Walt, M. M., Terre'Blanche, G., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2015). The adenosine receptor affinities and monoamine oxidase B inhibitory properties of sulfanylphthalimide analogues. *Bioorg. Chem.*, 59, 117-123.
- Van der Walt, M. M., Terre'Blanche, G., Petzer, J. P., & Petzer, A. (2017). Benzyloxynitrostyrene analogues - A novel class of selective and highly potent inhibitors of monoamine oxidase B. *Eur. J. Med. Chem.*, 125, 1193-1199.
- Vina, D., Matos, M. J., Ferino, G., Cadoni, E., Laguna, R., Borges, F., Uriarte, E., & Santana, L. (2012). 8-Substituted 3-Arylcoumarins as Potent and Selective MAO-B Inhibitors: Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Docking Studies. *ChemMedChem*, 7(3), 464-470.
- Vlok, N., Malan, S. F., Castagnoli, N., Bergh, J. J., & Petzer, J. P. (2006). Inhibition of monoamine oxidase B by analogues of the adenosine A2A receptor antagonist (E)-8-(3-chlorostyryl) caffeine (CSC). *Bioorg. Med. Chem.*, 14(10), 3512-3521.
- Wang, Y., Sun, Y., Guo, Y., Wang, Z., Huang, L., & Li, X. (2016). Dual functional cholinesterase and MAO inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, pharmacological analysis and molecular modeling of homoisoflavonoid derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(3), 389-397.
- Wang, Z.-M., Li, X.-M., Xu, W., Li, F., Wang, J., Kong, L.-Y., & Wang, X.-B. (2015). Acetophenone derivatives: novel and potent small molecule inhibitors of monoamine oxidase B. *MedChemComm*, 6(12), 2146-2157.

- Xie, S.-S., Wang, X., Jiang, N., Yu, W., Wang, K. D. G., Lan, J.-S., Li, Z.-R., & Kong, L.-Y. (2015). Multi-target tacrine-coumarin hybrids: Cholinesterase and monoamine oxidase B inhibition properties against Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 95, 153-165.
- Xie, S., Chen, J., Li, X., Su, T., Wang, Y., Wang, Z., Huang, L., & Li, X. (2015). Synthesis and evaluation of selegiline derivatives as monoamine oxidase inhibitor, antioxidant and metal chelator against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(13), 3722-3729.
- Xu, K., Bastia, E., & Schwarzschild, M. (2005). Therapeutic potential of adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.*, 105(3), 267-310.
- Youdim, M. B. H., & Weinstock, M. (2004). Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 243-250.
- Yu, P. H. (1989). Deamination of aliphatic amines of different chain lengths by rat liver monoamine oxidase A and B. *J. Pharm. Pharmacol.*, 41(3), 205-208.
- Yu, P. H., Davis, B. A., & Boulton, A. A. (1992a). Aliphatic propargylamines: potent, selective, irreversible monoamine oxidase B inhibitors. *J. Med. Chem.*, 35(20), 3705-3713.
- Yu, P. H., Davis, B. A., & Boulton, A. A. (1992b). WO9215551A1.
- Yu, P. H., Davis, B. A., & Boulton, A. A. (1993). Effect of structural modification of alkyl N-propargylamines on the selective inhibition of monoamine oxidase B activity. *Biochem. Pharmacol.*, 46(4), 753-757.
- Yu, P. H., & Tipton, K. F. (1989). Deuterium isotope effect of phenelzine on the inhibition of rat liver mitochondrial monoamine oxidase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 38(23), 4245-4251.
- Zeller, E. A., Barsky, J., & Berman, E. R. (1955). Amine oxidases. XI. Inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinoyl-2-isopropylhydrazine. *J. Biol. Chem.*, 214, 267-274.

