TEZ ADI: Tirozin Kinaz İnhibitörü Arilsülfonamid Artığı Taşıyan 2-İndolinon Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi

ÖĞRENCİ ADI: Asu Büşra TEMİZER KESER

DANIŞMAN ADI: Prof. Dr. Nilgün L. Karalı

ÖZET

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

ABSTRACT

In this study, 1*H*-indole-2,3-dione (**1**) was alkylated with methyl iodide to yield 1-methyl-1*H*-indole-2,3-dione (**2**). 1,3-Dihydro-2*H*-indol-2-ones (**3a,b**) were synthesized via Wolff–Kishner reduction of compounds **1** and **2** in the presence of hydrazine hydrate. Reaction of compounds **3a,b** with chlorosulfonic acid afforded 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonyl chlorides (**4a,b**), which were subsequently converted into 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonamides (**5a,b** and **6a-j**) through reactions with various amine derivatives. 3-[(1*H*-indol-3-yl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-sulfonamides (**8a-d** and **9a-u**) were obtained via Knoevenagel condensation of compounds **5a,b** and **6a–j** with 1*H*-indole-3-carbaldehydes (**7a-c**) and elucidated using analytical and spectroscopic methods. Compounds **8a-d** and **9a-u** were further evaluated *in silico* for their drug-likeness properties and were found to exhibit ADME profiles within the predicted acceptable ranges. The cytotoxic activities of compounds **8a-d** and **9a-u** were determined by MTT assay in liver (HepG2), kidney (A498), and colon cancer cells (HT-29 and HCT-116), as well as in normal human umbilical vein endothelial (HUVEC) and human embryonic kidney (HEK293) cells. Among the tested compounds, **9d** (IC_{50}= 0,75 µM, SI >53, HCT-116), **9g** (IC_{50}= 1,13 µM, SI >88, HT-29), **9h** (IC_{50}= 1,04 µM, SI >96, HCT-116), and **9u** (IC_{50}= 0,40 µM, SI >250, HT-29) were selected for further studies based on their stronger cytotoxic effects, lower toxicity, and higher selectivity compared to sunitinib malate (HT-29: IC_{50}= 2,94 µM, SI >3 and HCT-116: IC_{50}= 1,78 µM, SI >4). Flow cytometry analyses of **9g**, **9h** and **9u** demonstrated that these compounds induce apoptosis without triggering necrosis. Effects on cell signaling pathways and inhibitory activities against Src, c-Met, and PDGFR-β kinases of compounds **9d** and **9h** of were evaluated. Molecular dinamic studies were performed for the lead compound **9u** against target kinases.