

	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE		
	e-ISSN: 2147-835X Dergi sayfası: http://dergipark.gov.tr/saufenbilder		
	Geliş/Received 16-05-2017 Kabul/Accepted 27-07-2017	Doi 10.16984/saufenbilder.313873	

Yapı Aktivite İlişkisi (SAR): Bromlanmış 8-hidroksikinolin ve ftalonitril türevlerinin çeşitli kanser hücre hatları üzerine antiproliferatif aktivitelerinin incelenmesi

Salih Ökten^{*1}, Tuğba Kul Köprülü², Osman Çakmak³, Şaban Tekin⁴

ÖZ

Bu çalışmada, 8-hidroksikinolin'den ftalonitriller **6**, **7** ve bunların bromlu türevleri **8**, **9** sentezlenerek bu moleküllerin C6 (sıçan gliyal tümör), HeLa (insan rahim ağzı kanser hücresi) ve HT29 (insan adenokarsinoma) kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. 7-Bromo- ve 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin türevleri (**2** ve **3**) ile ftalonitril **6**, **7** ve bunların bromlu türevleri **8**, **9** antiproliferatif ve apoptotik etkileri yapı aktivite ilişkisi (SAR) yönüyle karşılaştırılmıştır. Bromhidroksikinolin **2** ve **3** türevleri, literatür kayıtlarına göre yüksek antiproliferatif aktivite göstermesine rağmen, 8-hidroksikinolinden hazırlanan ftalonitril bileşikleri **6**, **7** ve bromlanan **8**, **9** türevlerinin antiproliferatif aktiviteyi belirgin bir biçimde azalttığı belirlenmiştir. Kinolin çekirdeğinin C-8 konumundaki yapı aktivite çalışması, antiproliferatif ve apoptotik aktivitenin OH grubunun sebep olduğu ortaya çıkartmıştır. Ayrıca kinolin halkasının OH grubuna alkil ya da sübstitüe halkalı grupların bağlanması ve bromlanması da antiproliferatif aktiviteyi düşürmüştür.

Anahtar Kelimeler: 8-hidroksikinolin, ftalonitril, yapı-aktivite ilişkisi (SAR), antiproliferatif aktivite, apoptotik aktivite

Structure-Activity Relationship (SAR): The study of antiproliferative activities of brominated 8-hydroxyquinoline and phthalonitrile derivatives on several cancer cell lines

ABSTRACT

In this study, phthalonitriles **6**, **7** and their corresponding bromo derivatives **8**, **9** were synthesized from 8-hydroxyquinoline to investigate antiproliferative and cytotoxic activities on C6 (rat brain tumor), HeLa (human cervix carcinoma) and HT29 (human colon carcinoma) cancer cell lines of these molecules. The antiproliferative and apoptotic effects of 7-bromo- and 5,7-dibromo-8-hydroxyquinoline derivatives (**2** and **3**) and phthalonitrile **6**, **7** and their brominated derivatives **8**, **9** were compared in terms of Structure Activity Relationship (SAR). Although bromohydroxyquinoline derivatives **2** and **3** exhibited high antiproliferative

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Yahşihan, Kırıkkale, sokten@gmail.com

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Tokat, tugbakul_koprulu@hotmail.com

³ İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Avcılar, İstanbul, cakmak.osman@gmail.com

⁴ Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü, Tübitak MAM, Gebze, Kocaeli, sabant@yahoo.com

activity according to literature, it has been determined that phthalonitrile compounds **6**, **7** and their brominated **8**, **9** derivatives are significantly reduced in antiproliferative activity. The SAR of the quinoline core at C-8 revealed that OH group lead to antiproliferative and apoptotic activity. In addition, biological activity was decreased when alkyl or substituted cyclic groups bounded to OH of quinoline, and the bromination of these derivatives did not increase the antiproliferative activity.

Keywords: 8-hydroxyquinoline, phthalonitrile, structure-activity relationship (SAR), antiproliferative activity, apoptotic activity.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

8-Hidroksikinolin (8-OHQ, **1**), ticari ismi oksin olan ve tıpta antiseptik olarak kullanılan bir heterosiklik bileşiktir. 8-Hidroksikinolin (**1**) türevleri alzhemier hastalığı gibi nörodejeneratif rahatsızlıkların tedavisi için sentezlenmektedir [1]. Bu bileşiğin ve türevlerinin anti-HIV [2], antifungal [3], antibakteriyel [4], antimalaryal [5] ve hatta antikanser [6-8], gibi çok çeşitli farmakolojik özellikleri literatürde rapor edilmiştir. Güçlü koordinasyon kabiliyeti nedeniyle metal şelat komplekslerinde ligand olarak kullanılmaktadır. 8-OHQ **1** ve türevleri, bu özellikleri nedeniyle metal esaslı antikanser ilaçların geliştirilmesinde ideal bir biyoaktif yapı haline gelmiştir [9].

Araştırma grubumuzda yapılan çalışmalarda, bir seri kinolin ve tetrahidrokinolin türevlerinin sentezi gerçekleştirilerek [10-11] HeLa, HT29 ve C6 kanser hücre hatlarına karşı yüksek antikanser özellikleri belirlenmiştir [11-13]. Grubumuz tarafından sentezlenen ve bir bromlu hidroksi kinolin türevi olan SO-18 kodlu bileşiğin yüksek antiproliferatif ve sitotoksik etkileri ve Topoizomeras I enzimini inhibe etme özelliği bu bileşiğin antikanser ilaç adayı olduğunu göstermiştir [14]. Böylece ilginç 8-hidroksikinolin temelli bromlu bileşiklerin farmakolojik profillerini ve yapı aktivite ilişkilerini (SAR) ortaya çıkarmaya yoğunlaşmıştır.

Bu çalışma, grubumuz tarafından rapor edilen 6,8-disübstitüe ve 8-sübstitüe kinolin türevlerinin yüksek antikanser özellikleri ve yapı aktivite ilişkisi çalışmalarının [12-13] devamı niteliğindedir. Bu güncel çalışmada, grubumuz tarafından sentezlenen [15] 8-hidroksikinolinin ftalonitril türevlerinin bazı kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktiviteleri incelendi. Yine

grubumuz tarafından sentezlenen [15] ve yüksek antiproliferatif ve sitotoksik etkileri rapor edilen [13] 7-bromo-8-hidroksikinolin (7-Br-8OHQ, **2**) ve 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin (5,7-diBr-8OHQ, **3**) türevleri ile yapı aktivite ilişkisi bakımından karşılaştırma yapılmıştır.

2. DENEYSEL BÖLÜM (EXPERIMENTAL SECTION)

2.1. Ftalonitrillerin Sentezi ve Bromlanması (Synthesis and Bromination of Phthalonitriles)

Bütün reaktif ve çözücüler ticari olarak temin edilmiştir. Grubumuz tarafından literatürde rapor edilen yöntemle [15] 8-hidroksi kinolinden ftalonitriller sentezlenerek ve yapıları IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları ile belirlenerek elde edilen spektral veriler, rapor edilen değerlerle [15] teyit edilmiştir. Kısaca, 4-nitroftalonitril (**4**) ve 4,5-diklorofatolonitril (**5**) ayrı ayrı ve 8-OHQ **1** ile DMF’de çözüldü ve 2 saat içinde (her 30 dakikada bir) K₂CO₃ eklendi. Karışım 24 saat boyunca 50 °C sıcaklıklarda inert atmosferde karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığına soğutularak buz içine döküldü. Vakum altında filtre edildikten sonra etanol su karışımında kristallendirildi.

Sentezlenen ftalonitriller literatürdeki yöntemle göre moleküler bromla muamele edilerek bromlu ftalonitril türevleri elde edilmiştir [15]. Kısaca, sentezlenen kinolin ftalonitriller (2 mmol, 1 eq) destile CHCl₃ içinde çözüldü. Bu çözeltiyeye, CHCl₃ içindeki moleküler brom (1 eq) damla damla ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra %5’lik NaHCO₃ ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Oluşan ürünler literatürde rapor edilen yöntemle [15] süzülerek saf olarak izole edildi.

2.2. Hücre Kültürünün Hazırlanması ve BrdU Cell Proliferasyon ELISA (Cell culture and BrdU Cell Proliferation ELISA Assay)

Sentezleri gerçekleştirilen 6, 7, 8 ve 9'un antikanserijen aktiviteleri BrdU Hücre Proliferasyon ELISA (BCPE) yöntemiyle C6 (sıçan glial tümör, ATCC® CCL-107™), HeLa (insan rahim ağzı kanser hücresi, ATCC® CCL-2™) ve HT29 (insan adenokarsinoma, ATCC® HTB-38™) kanser hücre hatları üzerinde triplike olarak test edilmiştir. Bu adherent hücreler; %5 FBS, %2 penisilin-streptomisin ve 0.22 NaHCO₃ içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium, High Glucose (4.5 g/L) besiyeri içerisinde, T75 hücre kültür flasklarına ekilmiş ve 37 °C'de, %5 CO₂ içeren ortamda, ortalama 60-72 saat inkübe edilerek büyümeleri sağlanmıştır. Deney için gerekli büyümenin sağlandığı flasklardaki hücreler kaldırılarak, her kuyuda 0.1 mL besiyeri içerisinde 3×10^3 hücre olacak şekilde 96 kuyucuklu plate üzerine pipetlenen hücreler 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda uygun konsantrasyonlarda hazırlanan stok test maddeleri kuyucuklara 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 ve 75 µg/mL konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Pozitif kontrol olarak bir timin analogu olan ve kanser tedavisinde kullanılan 5-florourasil (5-FU) tercih edilmiştir. 24 saatlik sürenin ardından 1:100 oranında BrdU:DMEM eklenerek hazırlanan BrdU labeling reagent, 20 µL/ kuyu şeklinde pipetlenerek 37 °C'de, %95 nem ve %5 CO₂ içeren kültür ortamında 4 saat inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrasında kuyu içerikleri aspire edilerek 100 µL/kuyu olacak şekilde FixDenat solüsyonu eklenmiş ve 45 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Aspire edilen kuyular üzerine 50 µL/ kuyu olacak şekilde Anti-BrdU-POD ilave edilerek oda ısısında 2 saat bırakılmıştır. Süre sonunda plate içeriği aspire edilerek 1:10 oranında washing buffer:ddH₂O şeklinde hazırlanan yıkama solüsyonuyla 200 µL/kuyu olacak şekilde 3 kez yıkama yapılmıştır. Bu işlemin devamında kullanıma hazır olan substrat solüsyonundan her bir kuyuya 50 µL eklenerek 45 dakika süreyle oda ısısında bekletilmiş ve ardından reaksiyonu sonlandırmak için 1 M H₂SO₄'den 25 µL/kuyu ilave edilerek 450-650 nm dalga boyunda spektrofotometrik ELISA mikropate okuyucu ile absorbans değerleri kaydedilmiştir.

2.3. DNA Bantlaşma Deneyi ile Apoptoz'un Belirlenmesi (Determination of Apoptosis by DNA Laddering)

Grubumuz tarafından sentezlenen ve antiproliferatif özellikleri belirlenen 7-bromo-8-hidroksikinolin (2) ve 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin'in (3) apoptotik özelliklerini değerlendirmek için Gong ve ark. (1994)'nın [16] izlediği DNA bantlaşma yöntemi takip edilmiştir. 75 cm²'lik hücre kültür flaskında büyüyen hücreler, 6 mL içerisinde 750 000 hücre olacak şekilde 25 cm²'lik küçük kültür flasklarına ekilerek 24 saat süreyle hücre kültür ortamında inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda IC₅₀ değeri üzerinden test maddeleri ilave edilerek 24 saat süreyle tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrası flask içeriğindeki adherent hücreler, kazıyıcı yardımıyla alınarak 6000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Oluşan pellet üzerine 200 mL DPBS ilave edilerek, hücrelerin dağılması sağlanmış, ardından üzerlerine 5 mL %70'lik etil alkol ilave edilerek 48 saat boyunca -20 °C'de muhafaza edilmiştir. Süre sonunda alkolden uzaklaştırılan pellet üzerine önce 50 µL fosfat-sitrat tamponu ilave edilerek 30 dakika 37 °C'de inkübe edilmiş ardından DNA'nın bulunduğu süpernatant kısımdan 40 µL alınarak bir eppendorf tüpüne aktarılmıştır. Bu kısım, üzerine 5 µL RNaz A ve 5 µL Tween20 ilave edilerek 37 °C'de 30 dk inkübasyona bırakılmış son olarak üzerine 5 µL proteinaz K ilave edilerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İşlem sonunda örneklerin üzerine 5 µL loading dye eklenerek % 2'lik agaroz jelde yürütülerek görüntülenmiştir.

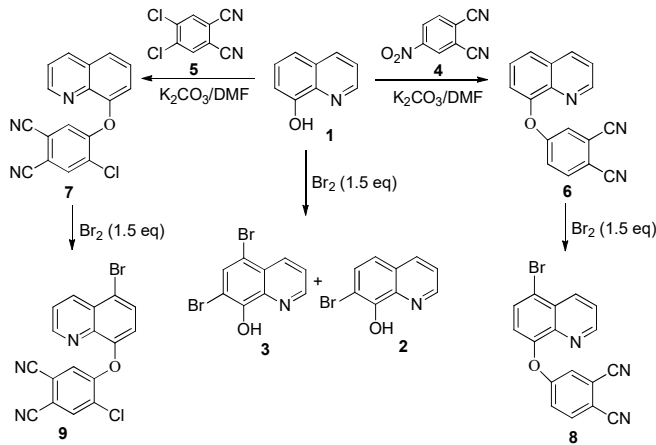
2.4. İstatistiksel Analiz (Statistical Analysis)

Çalışmamızda her bir test, kuyular triplike olacak şekilde farklı zamanlarda üç kez tekrarlanarak (3 × 3) yapılmıştır. Elde edilen absorbans değerlerinden % sitotoksisite ve % inhibisyon oranları ve SEM ve ± SD değerleri Microsoft Excel programıyla hesaplanmıştır. Elde edilen % sitotoksisite ve % inhibisyon sonuçları varyans analizi SPSS (Statistic Program for Social and Science) programı yardımıyla, one-way ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır. ANOVA testi doğruluk değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

3.1. Kimya (Chemistry)

7-Bromo-8-hidroksikinolin (**2**) ve 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin (**3**) bileşikleri daha önceki yaptığımız çalışmalarımızda sentezlenerek saf olarak izole edilmeleri rapor edilmiştir [15] (Şema 1). Diğer taraftan, literatürdeki yöntemle [15], 8-hidroksikinolin (**1**) ile 4-nitroftalonitril (**4**) ve 4,5-dikloroftalonitril (**5**) bileşikleri ayrı ayrı baz katalizli kondenzasyon reaksiyonları şartlarında muamele edilerek kinolin ftalonitriller (**6-7**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler literatürdeki [15] bromlama işlemine tabi tutularak bromlu ftalonitril türevleri elde edilmiştir. Grubumuz tarafından rapor edilen [15] bu işlemde, literatürde ilk defa ftalonitrillerin bromlanması gerçekleştirilmiş ve farklı gruplarla süstitüe ftalonitriller için anahtar moleküller sentezlenmiştir (Şema 1).

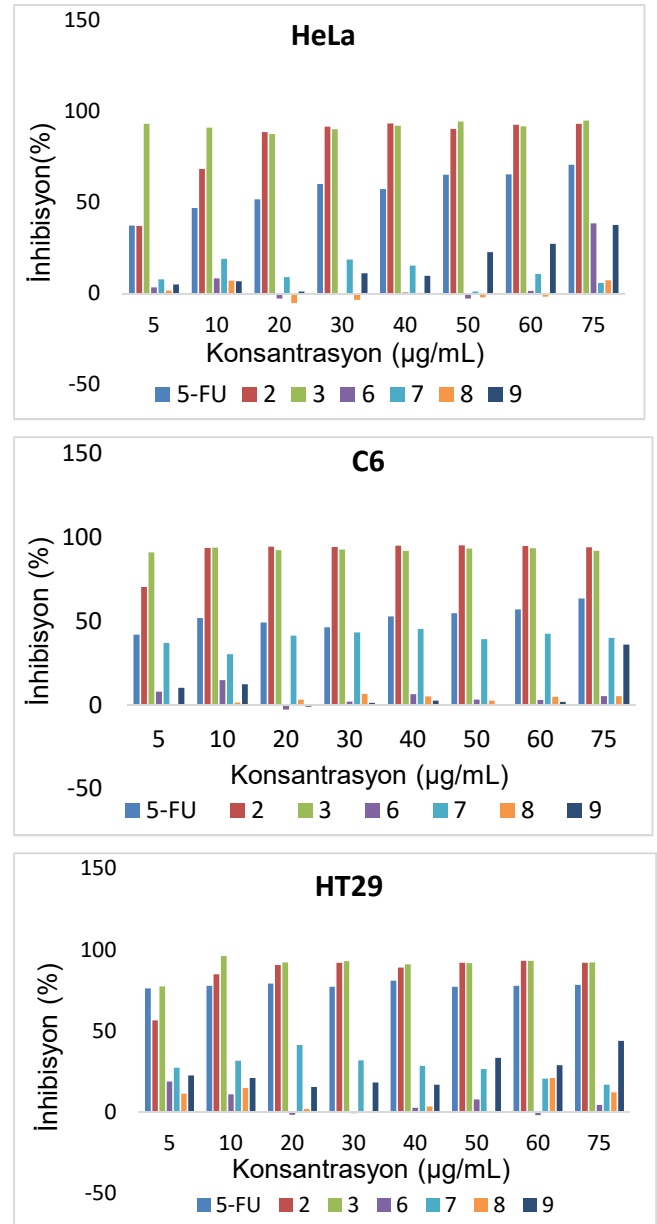


Şema 1. Ftalonitril türevlerinin sentezi ve bromlama reaksiyonu (Synthesis and bromination of Phthalonitrile Derivatives).

3.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları (Anticancer Activity Studies)

8-Hidroksikinolin bromlanmış türevleri, 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin (**3**) ve 7-bromo-8-hidroksikinolin (**2**), grubumuz tarafından rapor edilen çalışmalarda, C6 (sıçan glial tümör hücresi), HeLa (insan rahimağzı kanser hücresi) ve HT29 (insan kolon kanser hücresi) hücre hatlarına karşı 6,7-25,6 µg/mL IC₅₀ değerleri aralığında (p<0.05) yüksek antiproliferatif ve sitotoksik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [13]. 8-

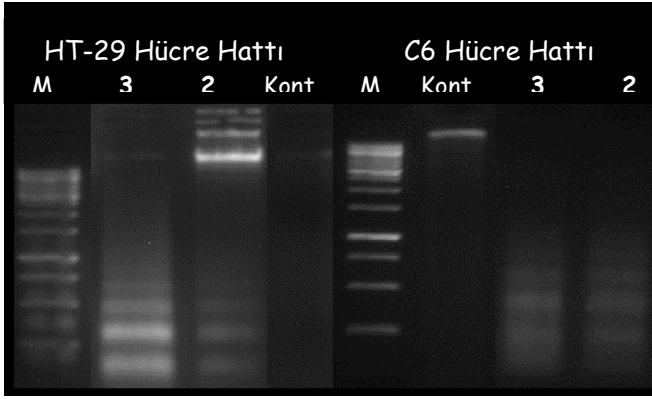
Hidroksikinolin (8-OHQ, **1**)'den elde edilen ftalonitrillerin (**6-7**) ve bromlanmış türevlerinin (**8-9**) C6, HeLa ve HT29 hücre hatlarına karşı inhibisyon etkileri BrdU Eliza proliferasyon kiti ile test edilerek kontrol bileşiği olan 5-Flourourasil (5-FU) ile kıyaslanmıştır. 8-OHQ **1** ve bromlu türevleri olan **2** ve **3**'ün literatür kayıtlarına [6-8, 13] karşın 8-OHQ'den elde edilen ftalonitril türevleri **6** ve **7** kanser hücrelerinin proliferasyonunu engellemedikleri belirlenmiştir (Şekil 1). 5,7-Dibromo-8-hidroksikinolin (**3**) ve 7-bromo-8-hidroksikinolin (**2**) bileşiklerinin yüksek antiproliferatif özellikleri yapılarındaki brom atomunun (atomlarının) sebep olup olmadığını test etmek amacıyla ftalonitriller **6** ve **7** brominasyona tabii tutularak bromlu ftalonitril türevleri **8** ve **9** sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin de (**8-9**) kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmedikleri belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Bileşik **2**, **3**, **6**, **7**, **8** ve **9**'ün HeLa, HT29 ve C6 hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivite grafikleri.

Hücre proliferasyonu BrdU hücre ELISA kiti kullanılarak hesaplanmıştır. Yüzde inhibisyon değerleri üç bağımsız deneyin triplike tekrarı ile belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Kanser hücreleri üzerinde proliferasyonu engellediği belirlenen **2** ve **3** maddelerinin bu özelliklerini hangi hücre yolakları kullanarak yaptıklarına ilişkin araştırmalarda, bir ön araştırma olması amacıyla bu maddelere, DNA bantlaşma testleri uygulanmıştır. Hücre-hücre sinyalizasyonu ve hücre-çevre interaksyonunun daha iyi anlaşılmasına öncülük eden apoptoz, bir nükleer endonükleazın aktivasyonu sonucu DNA'da 180-200 bp'lik kırıklara neden olur. Şekil 2'de görüldüğü gibi **2** ve **3** bileşikleriyle muamele edilen HT29 ve C6 kanser hücrelerinde DNA kırıklarının meydana gelmesi, bu bileşiklerin apoptotik olduklarını göstermektedir.



Şekil 2. Bileşik **2** ve **3**'ün HT29 ve C6 hücre hatlarında DNA bantlaşma deneyi (Apoptoz). Test edilen Hücrelerin DNA'sı izole edilerek 1.5% jel'de elektroforez edilmiştir. Veriler üç farklı deneyin üç kez tekrarı ile elde edilmiştir. (M; 1 kb Markır; Control, madde muamele edilmemiş hücre DNA'sı.

4. SONUÇLAR (CONCLUSION)

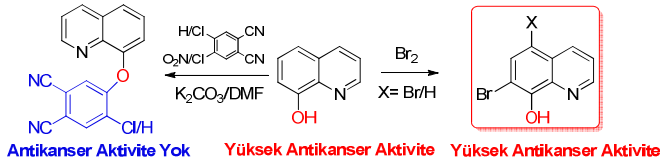
8-Hidroksikinolinler, çeşitli hedefler üzerinde farklı biyolojik etkiler oluşturabilen, bu özellikleri nedeniyle de yeni ilaçların tasarımında yoğun çalışmalar yapılan bileşiklerdir. Çeşitli çalışmalarda 8-hidroksikinolin (8-OHQ, **1**) ve türevlerinin, antimikrobiyal, antioksidant, antikanser, antinörodejenerativite ve antiinflamatuvar gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [9, 17-18].

Grubumuz tarafından literatürde rapor edilen sentez metodu kullanılarak, 8-hidroksikinolin ile 4-nitroftalonitril (**4**) ve 4,5-dikloro-ftalonitril (**5**) bileşikleri ayrı ayrı muamelesi sonucu kinolin sübtitüe ftalonitril türevler **6** ve **7** elde edildi.

HeLa, HT29 ve C6 hücre hatlarına karşı prelinik testler uygulandı. Konsantrasyona bağlı olarak 5-FU'ya kıyasla 7-Br-8-OHQ **2** ve 5,7-diBr-8-OHQ **3** bileşikleri her üç hücre hattının proliferasyonun önemli derecede inhibe ettiği görüldü (Şekil 2). Hem bromlanmış hem de bromlanmamış ftalonitrillerin (**6-9**) test edilen hücre hatlarında antiproliferatif aktivitelerinin başlangıç molekülleri (**2** ve **3**) ile karşılaştırıldığında önemli derecede azaldığı belirlendi (Şekil 1).

8-Hidroksi bromürler **2**, **3** ve 8-hidroksikinolinden elde edilen ftalonitriller **6-9** test edilen hücre hatlarındaki antiproliferatif ve apoptotik etkileri şu şekilde değerlendirilebilir: Test edilen hücre hatlarına karşı 8-OHQ **1**'in bromlu analogları **2** ve **3** proliferasyonu önemli derecede inhibe ederken, 8-OHQ ftalonitriller bileşiklerine **6**, **7** dönüştürüldüğünde, etki oldukça azalmaktadır. Bileşik **2** ve **3**'ün HT29 ve C6 hücre hatlarında apoptozu uyararak, antiproliferatif etkisinin meydana geldiği tahmin edilmektedir (Şekil 2). Çünkü bu bileşiklerin DNA bantlaşma deneyinde, DNA kırıklarına sebep olduğu Şekil 2'de açıkça görülmektedir. 4-Nitroftalonitril (**4**) ve 4,5-dikloro-ftalonitril (**5**) bileşikleri, 8-hidroksikinolin'in O atomu ile bağ oluşturarak yeni nesil ftalonitril analogları **6** ve **7** sentezlenmiştir. Bu türevlerin antiproliferatif etkisi test edilen kanser hücrelerine karşı önemli derecede azalmıştır (Şema 3). Hatta 7-bromo-8-hidroksikinolin (**2**) ve 5,7-dibromo-8-hidroksikinolin (**3**) antiproliferatif ve apoptotik etkisinin yapılarındaki brom atomlarından kaynaklanıp kaynaklanmadığını test etmek için 8-hidroksikinolinden elde edilen ftalonitriller brominasyona tabi tutuldu. Sentezlenen bromlu ftalonitrillerin (**8** ve **9**) de kanser hücrelerinin proliferasyonun engellemedikleri belirlenmiştir.

Sonuç olarak, bileşik **2** ve **3**'ün antiproliferatif ve apoptotik etkilerinin kinolin halkasındaki bromlardan kaynaklanmadığı aksine yapısındaki hidroksil grubunun kinolin halkasına elektron sağlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 8-OHQ **1**'in ftalonitrillere dönüştürülmesi ile oksijen atomunun halkaya elektron vermesinin azalacağından aktivitenin de azalmasına sebep olduğu tahmin edilmektedir (Şema 2).



Şema 2. Bromo 8-OHQ ve ftalonitril bileşiklerinin sentez stratejisi ve antikanser aktiviteleri (Synthetic Strategy of brominated 8-OHQ and Phthalonitrile Derivatives and anticancer activities)

TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGEMENT)

Bu çalışma yürütülmesi için Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumunun (TÜBİTAK, Proje No: 112T394) maddi olarak desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. Bu çalışmada ftalonitril bileşiklerin sentezinde katkılarlarından dolayı Dr. Bahadır Keskin'e (Yıldız Teknik Üniversitesi) ve Dr. Aisha Saddiqa'ya (Pakistan Salkot University) teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA (REFERENCES)

- [1] F. Prati, C. Bergamini, R. Fato, O. Soukup, J. Korabecny, V. Andrisano, M. Bartolini and M. L. Bolognes, "Novel 8-hydroxyquinoline derivatives as multitarget compounds for the treatment of alzheimer's disease," *ChemMedChem*, cilt 11, pp. 1284 – 1295, Jun. 2016.
- [2] F. Zouhiri, M. Danet, C. Benard, M. Normand-Bayle, J.F. Mouscadet, H. Leh, C.M. Thomas, G. Mbemba, J. d'Angelo and D. Desmaele, "HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: Introduction of an additional carboxyl group at the C-5 position of the quinoline," *Tetrahedron Letters*, cilt 46, pp. 2201-2205, March 2005.
- [3] R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksyn and J. Polanski, "Antifungal properties of new series of quinoline derivatives," *Bioorganic Medicinal Chemistry*, cilt 14, pp. 3592-3598, May. 2006.
- [4] P. Palit, P. Paira, A. Hazra, S. Banerjee, A. Das Gupta, S.G. Dastidar and N.B. Mondal, "Phase transfer catalyzed synthesis of bisquinolines: Antileishmanial activity in experimental visceral leishmaniasis and in vitro antibacterial evaluation," *European Journal of Medicinal Chemistry*, cilt 44, pp. 845-853, Feb. 2009.
- [5] N.A. Negm, S.M.I. Morsy and M.M. Said, "Biocidal activity of some Mannich base cationic derivatives," *Bioorganic Medicinal Chemistry*, cilt 13, pp. 5921-592, Nov. 2005.
- [6] S. Rasoul-Amini, A. Khalaj, A. Shafiee, M. Daneshtalab, A. Madadkar-Sobhani, S. Fouladdel and E. Azizi, "Antitumor activity of new quinoline derivatives in human breast cancer T47D cells," *International Journal of Cancer Research*, cilt 2, pp. 102-108, Apr. 2006.
- [7] V. Moret, Y. Laras, T. Cresteil, G. Aubert, D.Q. Ping, C. Di, M. C. Barthélémy-Requin, Béclin, V. Peyrot, D. Allegro, A. Rolland, F. De Angelis, E. Gatti, P. Pierre, L. Pasquini, E. Petrucci, U. Testa and J.L. Kraus, "Discovery of a new family of bis-8-hydroxyquinoline substituted benzylamines with pro-apoptotic activity in cancer cells: Synthesis, structure–activity relationship, and action mechanism studies," *European Journal of Medicinal Chemistry*, cilt 44, pp. 558-567, Feb. 2009.
- [8] S.H. Chan, C.H. Chui, S.W. Chan, S.H.L. Kok, D. Chan, M.Y.T. Tsoi, P.H.M. Leung, A.K.Y. Lam, A.S.C. Chan, K.H. Lam and J.C. On Tang, "Synthesis of 8-hydroxyquinoline derivatives as novel antitumor agents," *Medicinal Chemistry Letters*, cilt 4, pp. 170-174, Dec. 2013.
- [9] V. Prachayasittikul, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat and V. Prachayasittikul, "8-Hydroxyquinolines: a review of their metal chelating properties and medicinal applications," *Drug Design, Development and Therapy*, cilt 7, pp. 1157-1178, Oct. 2013.
- [10] S. Ökten, D. Eyigün and O. Çakmak, "Synthesis of brominated quinolines," *Sigma Journal of Engineering and Natural Science*, cilt 33, pp. 8-15, March 2015.
- [11] S. Ökten, O. Çakmak, R. Erenler, Ş. Tekin and Ö. Yüce, "Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities," *Turkish Journal of Chemistry*, cilt 37, pp. 896-908, Jun. 2013.
- [12] S. Ökten, O. Çakmak and Ş. Tekin, "6,8-Disubstitüé kinolin analoglarının anti kanser ajanlar olarak yapı aktivite (SAR) çalışması," *Turkish Journal of Clinics*

- Labratory, doi: 10.18663/tjcl.292058, 2017, in press.
- [13] S. Ökten, O. Çakmak, Ş. Tekin and T.K. Köprülü, “A SAR Study: Evaluation of bromo derivatives of 8-substituted quinolines as novel anticancer agents”, *Letters in Drug Design and Discovery*, doi: 10.2174/1570180814666170504150050, in press.
- [14] S. Ökten, Ö.Y. Şahin Ş. Tekin and O. Çakmak, “In vitro antiproliferative/cytotoxic activity of novel quinoline compound SO-18 against various cancer cell lines,” *Jounal of Biotechnology*, cilt 185, pp. S106, Oct. 2014.
- [15] S. Ökten, O. Çakmak, A. Saddiqa, B. Keskin, S. Özdemir and M. İnal, “Reinvestigation of bromination of 8-substituted quinolines and synthesis of novel phthalonitriles,” *Organic Communications*, cilt 9, pp. 82-93, Dec. 2016.
- [16] J. Gong, F. Traganos and Z. Darzynkiewicz, “A selective procedure for DNA extraction from apoptotic cells applicable for gel electrophoresis and flow cytometry,” *Analytical Biochemistry*, cilt 218, pp. 314–319, May 1994.
- [17] K.G. Naber, H. Niggemann and G.Stein, “Review of the literature and individual patients’ data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections,” *BMC Infectious Diseases*, cilt 14, pp. 628–644, Nov. 2014.
- [18] W. Chan-On, N. Huyen, N. Songtawee, W. Suwanjang, S. Prachayasittikul and V. Prachayasittikul, “Quinoline-based clioquinol and nitroxoline exhibit anticancer activity inducing FoxM1 inhibition in cholangiocarcinoma cells,” *Drug Design, Development and Therapy*, cilt 9, pp. 2033–2047, Apr. 2015.