

ÖZET**ANTIÖKSİDAN AKTİVİTEYE SAHİP İLAÇ HAMMADESİ**

Bahsedilen molekülün elde edilmesi için temel olarak, başlangıç maddesi olarak seçilen yaklaşık 22,20 mmol/3 gr etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle 22,20 mmol/2,40 gr fenilzosiyanat ile reaksiyona sokularak %82 verimde 6,50 mmol/2 gr etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat, ikincil olarak üre türevi bileşiğin 39,27 mmol/1,96 gr hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu %97 verimde 1,37 mmol/0,40 gr 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanımı gerçekleşmiş ve son olarak hidrazit türevi 1,50 mmol benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin elde edilmiştir.

İSTEMLER

1. Buluş, ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekül olup, özelliği, hidrazit türevi benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak elde edilmiş hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin ve 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin sentezi için ikinci aşamada üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu kazanılan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit içermesidir.
2. İstem 1'e uygun molekül olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin sentezi için başlangıç aşamasında etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiğinin fenil izosiyanat ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat içermesidir.
3. Buluş, ilaç sanayinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği;
 - Başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiğinin öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmesi,
 - İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılması,
 - Son olarak hidrazit türevi benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin elde edilmesi işlem adımlarını içermesidir.
4. İstem 3'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin sentezinin;

- 22.20 mmol (3.00 g) etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltilisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltilisi ilave edilmesi,
- geri çeviren soğutucu altında ısıtılması,
- 5 - reaksiyonun İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmesi ve elde edilen karışım süzülmesi,
- CH_2Cl_2 ile yıkanması,
- kurutulmaksi,
- metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını
- 10 içermesidir.

5. İstem 3'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinin;
- 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat
 - 15 bileşiğinin 15 mL metanoldeki çözeltilisine 39.27 mmol (1.96 g) %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılması,
 - reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - su ile yıkanması,
 - 20 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesidir.

6. İstem 3'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin sentezinin;
- 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit
 - 25 [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltilisine 1.50 mmol benzaldehit eklenmesi,
 - reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin elde edilmesi,
 - 30 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 100°C 'de 2-3 saat ısıtılması,
 - reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın soğutulması,
 - elde edilen katıların süzülmesi,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımı içermesidir.

TARİFNAME

ANTIOKSİDAN AKTİVİTEYE SAHİP İLAÇ HAMMADESİ

Teknik Alan

Buluş, insanlarda yüksek oranda oksidatif strese maruz kalma sonucunda ortaya çıkabilen kardiyovasküler, romatizmal, oto-immun ve nörolojik hastalığın gelişmesinde rok oynayan serbest radikallerden korunmayı sağlayan, ilaç sanayinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekül ile ilgilidir.

Tekniğin Bilinen Durumu

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle biyolojik bir sistemin reaktif ara ürünleri kolayca detoksifiye etme (zehirsiz hale getirme) ya da oluşan hasarı onarma yeteneği arasındaki bir dengesizliği belirtmektedir. Dokuların normal redoks (yükseltgenme indirgenme) safhasındaki bozukluklar, peroksitlerin ve serbest radikallerin üretilmesiyle toksik etkilere neden olabilmektedir. Bunlar, proteinler, lipitler ve DNA gibi bütün hücre bileşenlerine zarar vermektedir. Bazı reaktif oksidatif türler, redoks sinyali adı verilen bir olgu vasıtasıyla haberci görevi bile görebilmektedir. İnsanlarda, oksidatif stres birçok hastalıkla ilişkilidir. Bu hastalıklara örnek olarak, orak hücre anemisi, aterosklerosis (damar sertliği), Parkinson hastalığı, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, Alzheimer hastalığı, şizofreni, bipolar bozukluk, kırılğan X sendromu, kronik yorgunluk sendromu verilebilmektedir.

Kimyasal olarak, oksidatif stres, oksitleyici türlerin üretiminin artması ya da glutathion gibi antioksidan savunmalarının yeteneğindeki önemli bir düşüşle ilişkilidir. Oksidatif stresin etkileri, bu değişikliklerin boyutuna bağlıdır; bir hücre küçük sapmaların üstesinden gelebilmekte ve eski durumuna yeniden kavuşabilmektedir. Ama daha şiddetli oksidatif stres, hücre ölümüne neden olabilmekte, hatta orta dereceli oksidasyon, apoptozu (programlanmış hücre ölümü) tetikleyebilmekte; daha şiddetli streslerse nekroza (doku ölümüne) neden olabilmektedir. Oksidatif stresin özellikle yıkıcı bir yönü, serbest radikalleri ve peroksitleri içeren reaktif oksijen türlerini üretmesidir. Bu türlerin daha az reaktif olanlarının bazıları (örneğin, süperoksit), redoks reaksiyonları vasıtasıyla, geçiş metalleri ya da kinon gibi diğer redoks döngüsü bileşikleriyle kapsamlı hücresel hasara

- neden olabilecek daha agresif radikal türlere çevrilebilmektedir. Uzun dönemdeki etkilerin büyük bir kısmı DNA üzerindeki hasardan kaynaklanmaktadır. Oksijen kaynaklı bu türlerin birçoğu, normal aerobik metabolizmayla düşük bir seviyede üretilmekte ve bunların, hücrelere verdiği hasar sürekli onarılmaktadır. Ancak, nekroza neden olan
- 5 şiddetli oksidatif stres düzeylerinde, bu hasar, ATP (adenosin trifosfat) azalmasına yol açarak kontrollü apoptotik ölümü önler ve hücrenin parçalanmasına neden olmaktadır. İnsanlarda, normal koşullar altında reaktif oksijenin kaynaklarından biri, yükselgenim (oksidatif) fosforlanması sırasında aktifleşmiş oksijenin mitokondrilerden sızmasıdır. Ancak, aktif bir elektron taşıma dizisine sahip olmayan *escherichia coli* mutantları,
- 10 normal hücreler kadar çok hidrojen peroksit üretmiştir; bu da, diğer enzimlerin bu organizmalardaki oksidan miktarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Olasılıklardan biri, birden fazla redoks aktif flavoprotein, normal koşullar altında oksidanların toplam üretimine küçük bir katkıda bulunduğudur.
- 15 Oksidatif stres, irradasyon ve hiperoksiyi izleyen doku hasarına neden olmaktadır. Bunun, Lou Gehrig hastalığı (yani, MND ya da ALS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli olduğundan kuşulanılmaktadır. Oksidatif stresin, bazı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir; çünkü vasküler endotelyumdaki LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)
- 20 oksidasyonu, ateromatöz plak oluşumunun bir işaretidir. Oksidatif stres ayrıca hipoksiyi (kanda oksijen yetmezliği) izleyen oksijen reperfüzyon hasarından dolayı iskemik kaskatta da rol oynamaktadır. Bu kaskat, hem inmeleri hem de kalp krizlerini içermektedir. Oksidatif stres ayrıca kronik yorgunluk sendromuyla da ilişkilidir.
- 25 Oksidatif strese karşı insan metabolizması enzimatik ve non-enzimatik birçok antioksidan yardımı ile bu zararlı etkilere korunmaya çalışır. Ancak günümüz koşullarındaki endüstriyel gelişmeler, şehir hayatı ve çevresel kirlilik faktörleri organizmanın bu koruma silahlarını yetersiz bırakmakta ve birçok durumda dışarıdan takviye antioksidan madde kullanımına gerek görülmektedir. Bilinen en etkili endojen
- 30 antioksidan maddelerden biri de melatonindir. Bu aktivitesini serbest radikalleri yakalayarak bazı mekanizmalarla göstermektedir. Etki mekanizması ile ilgili araştırmalar halen devam etmekte ancak melatonin molekülü başta hidroksil radikali olmak üzere birçok radikali etkisiz hale getirerek organizmayı korumaktadır. Bu güçlü etkisine rağmen melatonin kullanımı birçok durumda yetersiz kalmaktadır. Uzun süreli kullanımı

libido ve düşük tansiyona neden olmakta, nörolojik, otoimmün, kanser gibi hastalıkları ve alerjisi bulunan kişilerde kullanılamamaktadır. Ayrıca çok kısa yarı ömrü olması etki yerine ulaşmadan parçalanmasına neden olmakta ve melatonin hedef organlara seçici etki gösterememektedir.

5

Mevcut olarak en etkili antioksidan olarak kullanılan melatoninin de iki önemli problem melatoninin terapötik ajan olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Birincisi; yarılanma ömrünün çok kısa (15-30 dakika) olması, ikincisi ise hedef bölgelerde seçiciliğinin olmamasıdır. Melatonin gibi indol türevleri, yüksek rezonans stabilitesine ve halka üzerinde bir çok değişik sübstitüente sahip heterosiklik aromatik bir halka yapısına sahiplerdir. In vivo ve in vitro çeşitli deneyler birçok melatonin analogu bileşiğinin melatoninden daha iyi antioksidan özelliklere sahip olduklarını göstermiştir.

Günümüzde antioksidan aktiviteye sahip bileşenlerin elde edilmesi konusunda çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan biri, 2005/04418 numaralı ve “Antioksidan aktivitesine sahip olan bileşikler, bunları içeren gıda integratörleri olarak yararlı bileşimler ve bunları hazırlama usulü” başlıklı patente konu olan buluştur. Mevcut buluş, aşağıda verilen genel formüle (I) sahip olan bir bileşiğin terapötik veya besleme amaçlarıyla insanlara uygulanmak üzere antioksidan aktivitesi içeren bileşimlerin hazırlanmasında kullanımı ile ilgili olup: burada R = H (FPA bileşiği) veya R = CH₃'tür (FPB bileşiği). Buluş ayrıca, yukarıda 10 tanımlanan bir genel formül (I) bileşiğinin hazırlanmasına yönelik bir usul ile ilgilidir, usulün özelliği, bir Ajuga reptans bitkisinden bir hücre kültürünün elde edilmesi, bahsedilen kültürün daha sonra aerobik koşullar altında, özümmlenebilen karbon ve azot kaynakları ve mineral tuzları içeren bir sıvı ortam içinde yetiştirilmesidir.

Bir diğer çalışma, 2012/05096 numaralı ve “Lipaz inhibitör aktivite ve/veya antioksidatif aktiviteye sahip epigallokatekin dimerleri veya trimerleri” başlıklı patente konu olan buluştur. Bu buluş, lipaz inhibitör aktivite ve yiyecek ve içeceklere sahip epigallokatekin dimerler veya trimerler ile ilgili olup bu dimerler ve trimerler bunun içinde birleştirilmiştir. Buluş aynı zamanda, antioksidant aksiyonu ve yiyecek ve içeceklere sahip epigallokatekin dimerler veya trimerler ile ilgili olup bu dimerler ve trimerler bunun içinde birleştirilmiştir. Buluş ayrıca bu epigallokatekin dimerlerin ve trimerlerin üretilmesi için prosesleri ile ilgilidir.

Sonuç olarak mevcut teknikte var olan dezavantajları ortadan kaldıran antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesine olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

5 Buluşun Kısa Açıklaması

Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar getiren ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekül ile ilgilidir.

10

Tekniğin bilinen durumundan yola çıkarak buluşun amacı, geliştirilen antioksidan aktiviteye sahip molekülün heterosiklik halka taşıyan türevi bileşik, yüksek rezonans stabilitesi ve düşük aktivasyon enerji bariyeri sayesinde serbest radikaller ile reaksiyona kolaca girmesinin sağlanmasıdır.

15

Buluşun amacı, geliştirilen antioksidan aktiviteye sahip molekül, hidrazon ilaç hammaddesi yapısında, yan etkisi az, sitotoksit etkisi giderilmiş, serbest radikal yakalama aktivitesi yüksek etkileri sayesinde melotininin sahip olduğu sorunlara çözümün sağlanmasıdır.

20

Buluşun diğer bir amacı, antioksidan aktiviteye sahip molekülün yapısı sayesinde yeni ve orijinal bir antioksidan ilaç hammaddesinin sunulmasının sağlanmasıdır.

Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen şekiller ve bu şekillere atıflar yapılmak suretiyle yazılan detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır, bu nedenle değerlendirmenin de bu şekilleri ve detaylı açıklamaları göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

30

Şekillerin Kısa Açıklaması

Mevcut buluşun yapılanması ve ek elemanlarla birlikte avantajlarının en iyi şekilde anlaşılabilmesi için aşağıda açıklaması yapılan şekiller ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Şekil-1; Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat [1] sentez mekanizması,
 Şekil-2; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] sentez mekanizması,

Şekil-3; Hidrazon türevi bileşiği olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin sentez mekanizması,

Şekil-4; Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat molekül yapısı,

Şekil-5; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit molekül yapısı,

Şekil-6; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)] asetohidrazin molekül yapısı.

10

Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada, buluş konusu ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekül sadece konunun daha iyi
 15 anlaşılmasına yönelik örnek olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde anlatılmaktadır.

Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif molekülüdür. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte,
 20 metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşturmaktadırlar. Reaktif oksijen türleri/metabolitleri olarak bilinen bu molekülür lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar vermektedir. Aerobik (oksijen soluyan) organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu molekülürin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri
 25 gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkmaktadır. UV ışınları, ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pek çok yolla serbest radikal oluşumu gerçekleşebilmektedir. Oluşan serbest radikaller, aralarında
 30 ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, anfiem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar.

Modern tıp bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni seçenekler araştırırken bir yandan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme alanında yoğun çalışmalar yapmaktadır. Bu bağlamda, serbest radikal oluşumunun ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere antioksidan diyet uygulanması ve/veya ilaç kullanımı açısından önemli olmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonu reaktif bir radikal tarafından yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile başlamaktadır. Karbon merkezli radikal oluşması ve daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipid hidroperoksitleri meydana gelmektedir. Lipid hidroperoksitleri, lipid peroksidasyonunun erken aşamasını oluşturmaktadır. Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile de biyoaktif aldehytler oluşmaktadır. Bunlardan başlıcaları malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenaller (örn. 4-OH-nonenal)'dir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir, ya da diffüze olarak diğer hücrelerde hasar yaratırlar. Aerobik bir ortamda gerek metabolizma reaksiyonları sırasında, gerekse dış etkenlere bağlı olarak meydana gelen oksijen kaynaklı radikaller, lipoproteinlerde ve hücre zarında bulunan lipitlerde (çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA) oksidasyona neden olmaktadır. Lipid hidroperoksitleri ile nihai yıkım ürünü olan düşük molekül ağırlıklı MDA lipid peroksidasyonunun indeksi olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stresin proteinlerde neden olduğu oksidasyon sonrası peroksitler ve protein karbonilleri meydana gelmektedir. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri amino asit içerikleri ile ilişkilidir. Doymamış bağlar ve –SH içeren moleküller ile triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi amino asitleri ihtiva eden proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenmektedir. İmmünoglobulinler gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerde oksidasyon sonucu kükürt merkezli radikaller meydana gelir ve proteinin üç boyutlu yapısı bozularak normal fonksiyonunu yerine getiremez. Polipeptit yapısında yer alan bazı amino asitlerin karbon atomlarından, reaktif oksijen molekülleri, özellikle de hidroksil radikali etkisiyle hidrojen atomunun koparılması sonucu karbon merkezli radikaller oluşmaktadır. Buluşa konu olan kimyasal molekül, ilaç sanayinde antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesi olarak geliştirilmiş ve tedavi sürecinde ortaya çıkan olumsuzlukların ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.

30

Bahsedilen kimyasal molekül geliştirilirken başlangıç maddesi olarak kullanılan etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il) asetat grubunun fenilizosiyanat ile reaksiyonu sonucu üre türevi sentezlenmiştir. Reaksiyonun oluşum şekil-1'de gösterilen mekanizması incelendiğinde, etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il) asetatın amino ucundaki azot atomunun üzerindeki

eşleşmemiş elektronların bir diğer başlangıç maddesi olan fenilizosiyonattaki karbonil grubundaki (-C=O) karbon atomuna saldırması sonucunda, π bağı elektronları oksijen atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomu üzerine açılmakta ve C=N arasındaki π bağı kırılarak karbon ve azot arasında σ bağı (C-N) oluşmaktadır. Böylece etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il) asetatın primer aminin azot atomu pozitif yüklü iken fenilizosiyonattaki azot atomu ise negatif yüklü iyon oluşturmaktadır. Bunun sonucunda molekül içi proton kayması ile negatif yüklü azot atomu, pozitif yüklü diğer azot atomundan proton alarak üre türevi bileşik olan Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat elde edilmiştir.

10

Reaksiyonun ikinci basamağında ilk basamakta sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit şekil-2'de gösterilen mekanizmaya göre sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; hidrazinin nükleofilin azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronların etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat bileşiğinin ester ucundaki karbonil grubunda bulunan karbon atomuna saldırması sonucunda C=O bağının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılmakta ve molekül kararsız bir geçiş halinde bulunmaktadır. Daha sonra molekülden etoksi iyonu ayrılmakta ve C=O bağı tekrar oluşmaktadır. Sonraki basamakta etoksi grubu hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birini koparmasıyla (molekül içi proton aktarımı) yapıdan 1 mol etil alkol ayrılarak hidrazit bileşiği olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmektedir.

25 Üçüncü basamakta ise; hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, benzaldehit ile reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmaktadır. Asit katalizörü kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyonun verimi %40-100 arasında değişmektedir.

30 Şekil-3'de gösterilen reaksiyon mekanizmasına bakıldığında hidrazit yapısında bulunan uç azot atomu diğer azot atomuna göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu atom üzerindeki serbest elektron çifti, benzaldehitin karbonil grubuna saldırırken C=O bağının π elektronları oksijen üzerine açılmakta ve molekül kararsız ara ürün olan karbinol üre halindeyken azot atomunun pozitif değer alması ve oksijen atomunun negatif yüklü olmasından dolayı oksijenin azota ait hidrojenleri koparmasıyla

molekülden 1 mol suyun ayrılması ile (–N=CH–) azometin grubu oluşarak hidrazit-hidrazon türevler elde edilmektedir.

Bahsedilen molekülün elde edilmesi için temel olarak, başlangıç maddesi olarak seçilen
 5 yaklaşık 22,20 mmol/3 gr etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle 22,20
 mmol/2,40 gr fenilizosiyanat ile reaksiyona sokularak %82 verimde 6,50 mmol/2 gr etil-
 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat, ikincil olarak üre türevi bileşiğin 39,27
 mmol/1,96 gr hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu %97
 verimde 1,37 mmol/0,40 gr 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit
 10 kazanımı gerçekleşmiş ve son olarak hidrazit türevi 1,50 mmol benzaldehit ile etanol
 ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-
 1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin elde edilmiştir.

şekil-4'de molekül yapısı gösterilen etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-
 15 il}asetat bileşiğinin sentezinde; 22.20 mmol (3.00 g) etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-
 il)asetatın CH₂Cl₂'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL
 CH₂Cl₂'deki çözeltisi ilave edilmekte ve geri eviren soğutucu altında ısıtılmaktadır.
 Reaksiyon İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmekte ve elde edilen karışım
 süzülmekte, CH₂Cl₂ ile yıkanmakta, kurutulmakta ve metanol ile yeniden
 20 kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %82'dir. Beyaz renkli
 kristal madde, e.n: 125°C. Su ve petrol eterinde znmemekte. Kloroform, dioksan,
 metanol, asetonitril, diklorometan, aseton ve etanolde çözünmektedir. (Tablo-1)

Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz : C₁₄H₁₅N₃O₃S (305.35 g/mol)

25 *Hesaplanan* : C, 55.07; H, 4.95; N, 13.76; S, 10.50

Bulunan : C, 55.15; H, 4.99; N, 13.60; S, 10,67

şekil-5'de molekül yapısı gösterilen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-
 il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinde; 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-
 30 [(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin 15 mL metanoldeki çözeltisine
 39.27 mmol (1.96 g) %98'lik hidrazin monohidrat eklenmektedir. Reaksiyon karışımı geri
 Çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra
 oluşan katılar süzülmekte, su ile yıkanmakta ve metanol ile yeniden kristallendirilerek
 saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %97'dir. Beyaz renkli toz madde, e.n.:

181°C. Su ve dietileterde çözünmemekte. Kloroform, metanol ve etanolde çözünmektedir.(Tablo-1)

Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz : C₁₂H₁₃N₅O₂S (291.08 g/mol)

5 *Hesaplanan* : C, 49.47; H, 4.50; N, 24.04; S, 11.00

Bulunan: C, 48.98; H, 5.01; N, 23.03; S, 10.45

Şekil-6'da molekül yapısı gösterilen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin sentezinde; 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.50 mmol benzaldehit eklenmektedir. Reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin elde edilmektedir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 2-3 saat ısıtılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulmakta, elde edilen katılar süzülmekte ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %62'dir. Krem renkli toz madde, e.n.: 212°C. Su, petrol eteri ve dietileterde çözünmemekte. Kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünmektedir. (Tablo-1)

Elementel Analiz (CHNS tayini) :

Analiz : C₁₉H₁₇N₅O₂S (379.43 g/mol)

20 *Hesaplanan* : C, 60.14; H, 4.52; N, 18.46; S, 8.45

Bulunan : C, 59.72; H, 4.56; N, 18.33; S, 8.79

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri verileri

Madde	Kapalı Formül (g/mol)	Renk	Verim	E.N.
			%	(°C)
1	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (305.35)	Beyaz	82	125
2	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂ S (291.08)	Beyaz	97	181
3	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ S (379.43)	Krem	62	212

25 Bu başvurunun koruma kapsamı, istemler kısmında belirlenmiş olup yukarıda kesinlikle örnekleme amacıyla anlatılanlarla sınırlı tutulamaz. Teknikte uzman bir kişinin buluşta ortaya konan yeniliği, benzer yapılanmaları kullanarak da ortaya koyabileceği ve/veya

bu yapılanmayı ilgili teknikte kullanılan benzer amaçlı diğer alanlara da uygulayabileceği açıktır. Dolayısıyla böyle yapılanmaların özellikle başvurumuzun varlığında yenilik ve tekniğin bilinen durumunun aşılması kriterinden yoksun olacağı da aşikârdır.

İSTEMLER

1. Buluş, ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekül olup, özelliği, hidrazit türevi benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak elde edilmiş hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin ve 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin sentezi için ikinci aşamada üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu kazanılan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit içermesidir.
2. İstem 1'e uygun molekül olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin sentezi için başlangıç aşamasında etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiğinin fenil izosiyanat ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat içermesidir.
3. Buluş, ilaç sanayinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, antioksidan aktiviteye sahip molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği;
 - Başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiğinin öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmesi,
 - İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılması,
 - Son olarak hidrazit türevi benzaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin elde edilmesi işlem adımlarını içermesidir.
4. İstem 4'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin sentezinin;
 - 22.20 mmol (3.00 g) etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH₂Cl₂'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL CH₂Cl₂'deki çözeltisi ilave edilmesi,

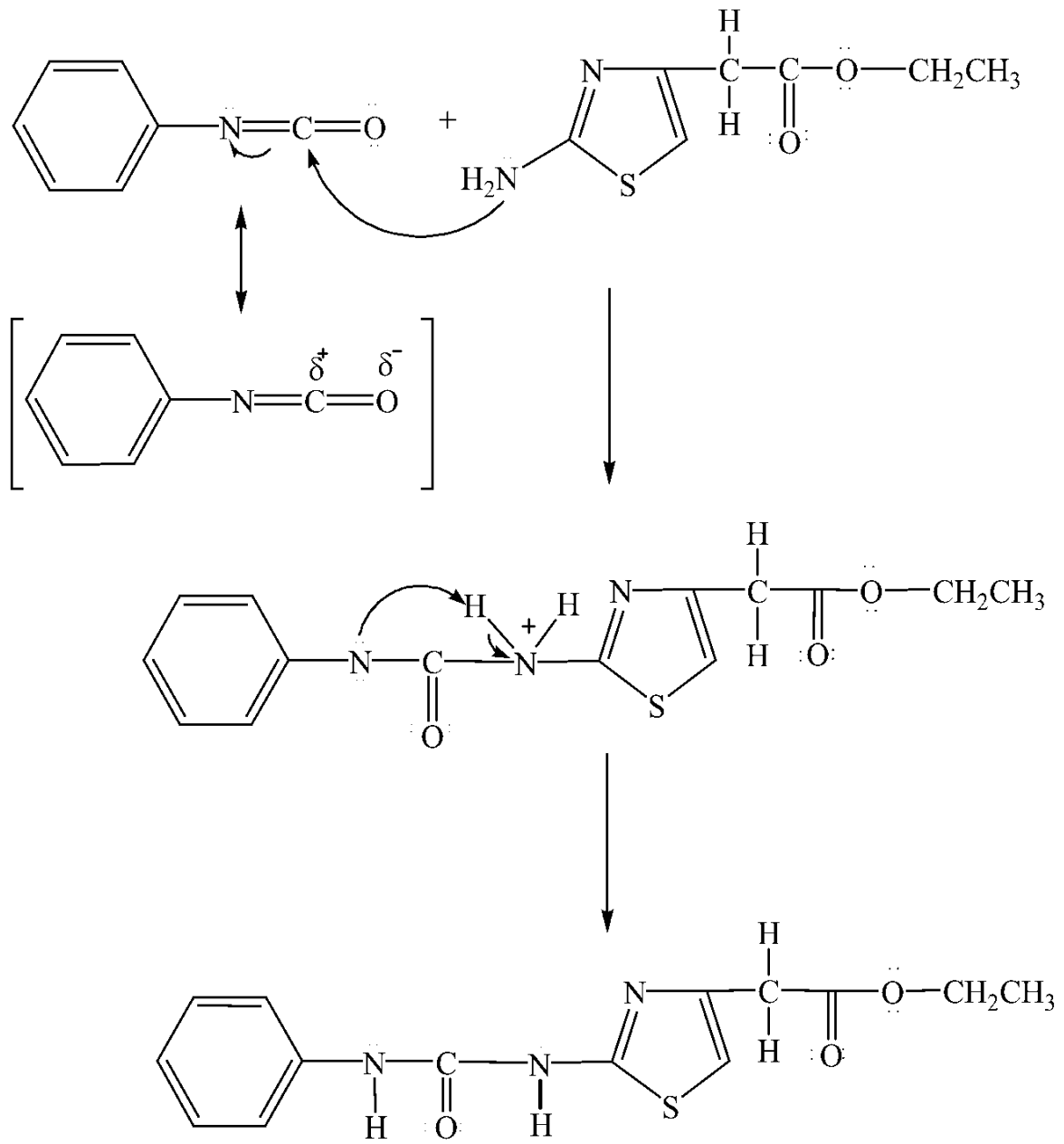
- geri çeviren soğutucu altında ısıtılması,
- reaksiyonun İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmesi ve elde edilen karışım süzülmesi,
- CH_2Cl_2 ile yıkanması,
- 5 - kurutulmaksi,
- metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesidir.

- 10 **5. İstem 4'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinin;**
- 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiğinin 15 mL metanoldeki çözeltisine 39.27 mmol (1.96 g) %98'lik hidrazin monohidrat eklenmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılması,
 - 15 - reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - su ile yıkanması,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesidir.

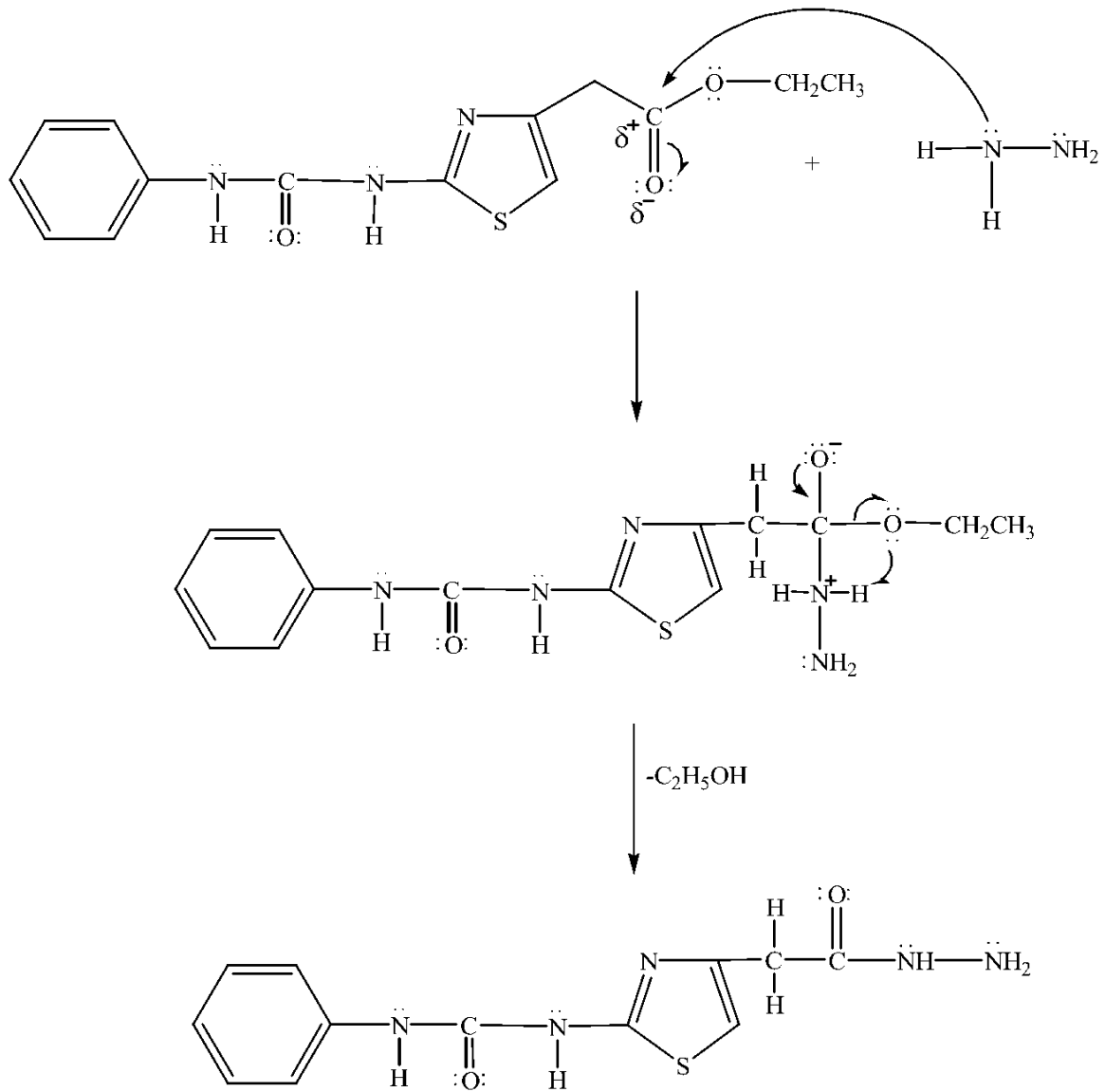
- 20 **6. İstem 4'e uygun molekülün elde edilme yöntemi olup, özelliği; 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin sentezinin;**
- 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.50 mmol benzaldehit eklenmesi,
 - 25 - reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]asetohidrazin elde edilmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 2-3 saat ısıtılması,
 - reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın soğutulması,
 - 30 - elde edilen katıların süzülmesi,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımı içermesidir.

ÖZET**ANTIOKSİDAN AKTİVİTEYE SAHİP İLAÇ HAMMADESİ**

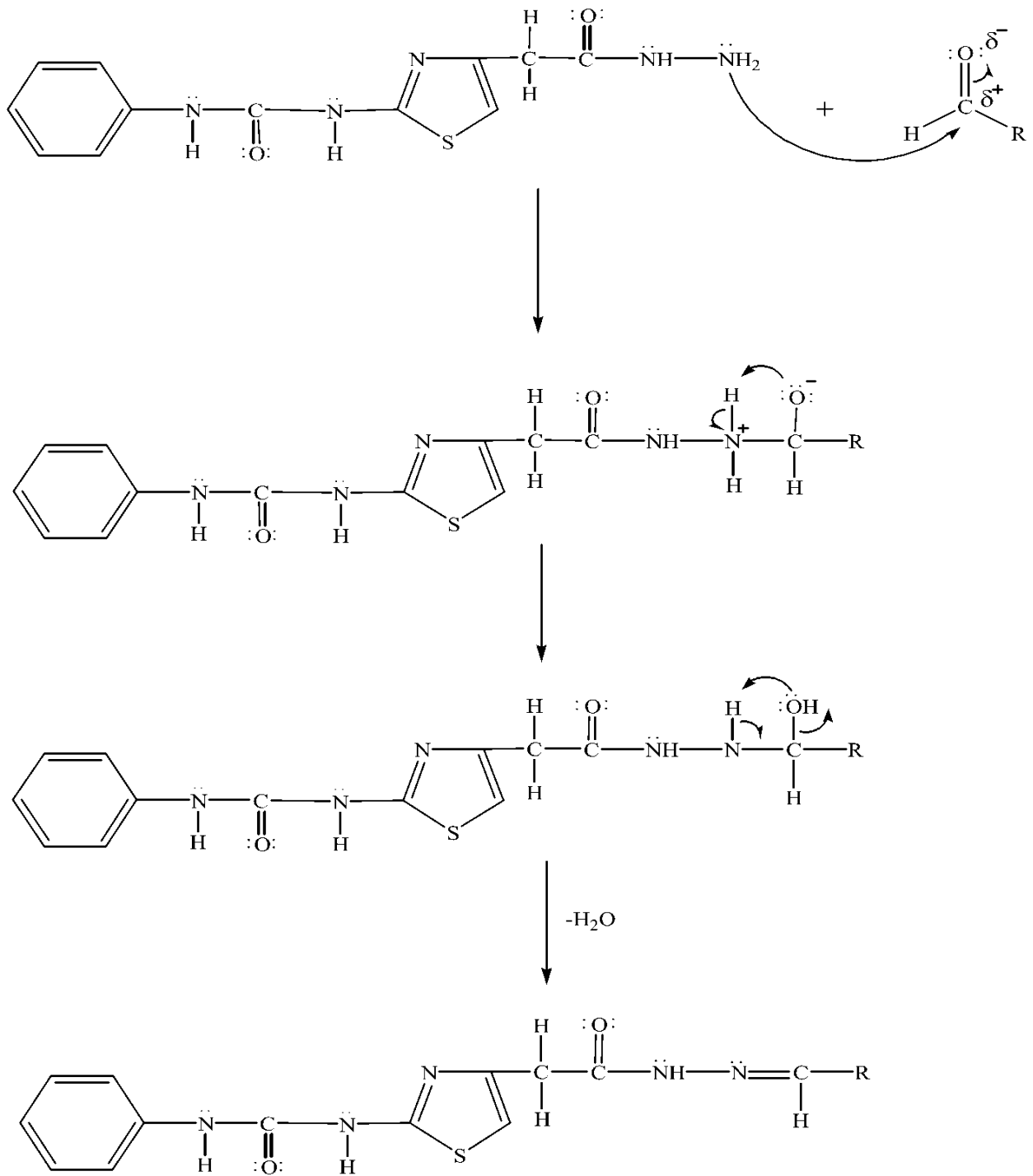
Bahsedilen molekülün elde edilmesi için temel olarak, başlangıç maddesi olarak seçilen yaklaşık 22,20 mmol/3 gr etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle 22,20 mmol/2,40 gr fenilizosiyanat ile reaksiyona sokularak %82 verimde 6,50 mmol/2 gr etil-2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat, ikincil olarak üre türevi bileşiğin 39,27 mmol/1,96 gr hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu %97 verimde 1,37 mmol/0,40 gr 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanımı gerçekleşmiş ve son olarak hidrazit türevi 1,50 mmol benzaldehit ile etanolü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(fenilmetilen)]aseto hidrazin elde edilmiştir.



Şekil-1

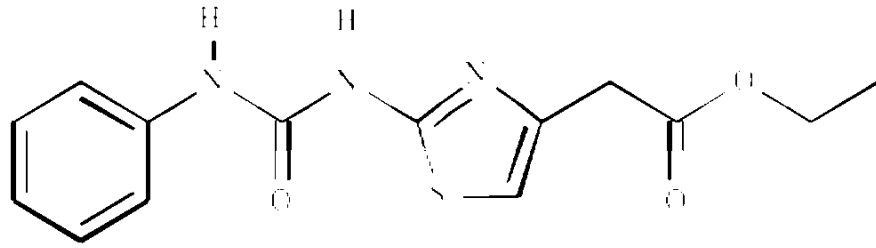


Şekil-2

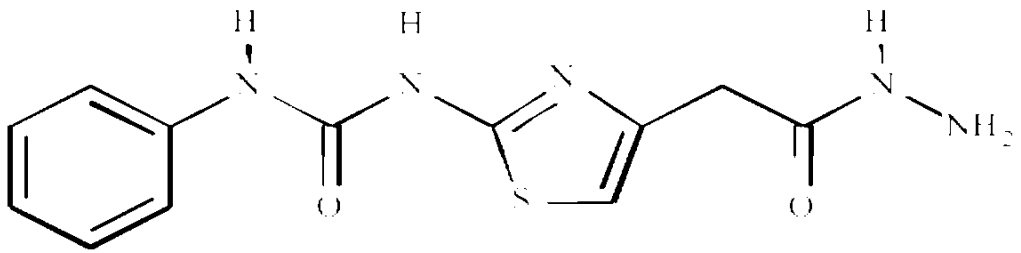


Şekil-3

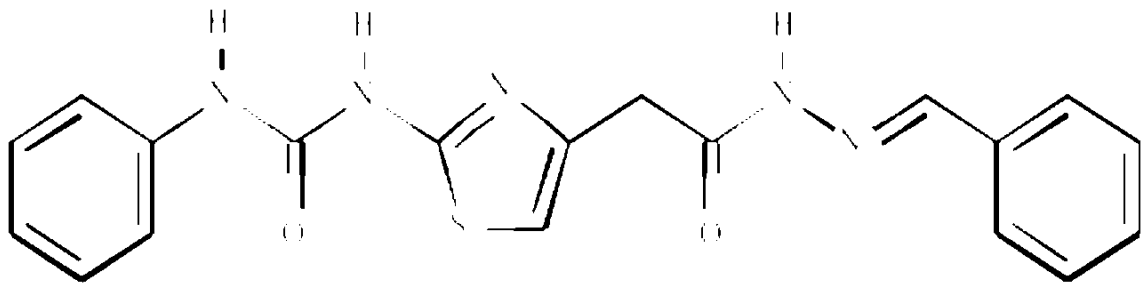
4/4



Şekil-4



Şekil-5



Şekil-6