

ÖZET**OKSİDATİF STRESE KARŞI KULLANILABİLECEK,
ANTIOKSİDAN ETKİYE SAHİP İLAÇ HAMMADDESİ**

- 5 Buluş, ilaç sektöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesi ile ilgilidir. Bahsedilen ilaç hammaddesi sentezlenirken kısaca, başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-
10 [(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmiştir. İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılmıştır. Son olarak hidrazit türevi furan-2-karbaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen]
15 asetohidrazin elde edilmiştir.

İSTEMLER

1. Buluş, ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş heterostik halka taşıyan, antioksidan aktiviteye sahip hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup,
 - başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat gurubunun fenilizosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmesi,
 - ikincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmesi,
 - son olarak hidrazit türevi furan-2-karbaldehit ile etanolü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin elde edilmesi işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
2. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, bahsedilen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin sentezinin;
 - 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.51 mmol (0.15 g) furan-2-karbaldehit eklenmesi,
 - reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-hidroksifenil)metilen]asetohidrazin elde edilmesi,
 - 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 adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
3. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinin;
 - 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)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,

- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
- su ile yıkama,
- metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.

5 **4.** İstem 1'e uygun hidrazon türevi bileşik sentez yöntemi olup, Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} bileşiğinin sentezinin;

- etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisi ilave edilmesi,
- reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında ısıtılması,
- 10 • reaksiyonun İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmesi,
- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
- CH_2Cl_2 ile yıkanması,
- metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.

15 **5.** Buluş, antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesi olarak geliştirilmiş heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, furan-2-karbaldehit ile reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmasının ardından asit katalizörü kullanılmadan 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 $\text{C}=\text{O}$ bağının π elektronları oksijen üzerine açılır 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 20 1 mol suyun ayrılması ile ($-\text{N}=\text{CH}-$) azometin grubunun oluşmasıyla elde edilmiş hidrazit-hidrazon türev içermesi ile karakterize edilmektedir.

25 **6.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, bahsedilen hidrazit-hidrazon türevinin, verimi %44, krem renkli toz halde, e.n.:201°C olan, su, petrol eteri ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin olması ile karakterize edilmektedir.

30 **7.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, 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 bağıının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılmakta, molekülden etoksi iyonu ayrılmakta ve C=O bağı tekrar oluşturulmakta, etoksi grubu hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birini koparmasıyla yapıdan 1 mol etil alkol ayrılarak elde edilmiş hidrazit bileşiği içermesi ile karakterize edilmektedir.

8. İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek elde edilen bahsedilen hidrazit bileşğinin, verimi %97, beyaz renkli toz halde, e.n.: 181°C olan, su ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit olması ile karakterize edilmektedir.

TARİFNAME

OKSİDATİF STRESE KARŞI KULLANILABİLECEK, ANTİOKSİDAN ETKİYE SAHİP İLAÇ HAMMADDESİ

Teknik Alan

5

Buluş, ilaç sektöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesi ile ilgilidir.

10 Tekniğin Bilinen Durumu

Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipid ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipid, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir. Serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerin oksidatif hasarı sonucunda açığa çıkan malondialdehit (MDA) , protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı tespit edilir. Reaktif oksijen türlerinin hücre içerisinde yukarıda sayılan nedenlere bağlı olarak artışı veya antioksidanların patolojik süreçler sonucunda azalmasına bağlı olarak oksidatif denge bozulur [17]. ROS miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar.

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (Şekil 1). Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitekondriyum olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı,

inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebepler bağı olarak üretilirler [1-3]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenevizinden sorumludur. Serbest radikaller; Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir.

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise ROS'un hücrel yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Antioksidanların etki mekanizmaları; oksijeni ortamdaki uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar, katalitik metal iyonlarını ortamdaki uzaklaştırırlar, süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROS'u ortamdaki uzaklaştır veya daha zayıf moleküllere çevirirler, serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engeller ve serbest radikallere bağı oluşan hasarı onarıcı etkiler göstermeleri şeklindedir.

Antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimleri ve glutatyon, vitaminler (A,C,E), melatonin ve bazı eser elementleri kapsayan enzim olmayan antioksidanları içermektedir. Oksidatif strese karşı kullanılmakta olan en etkili endojen antioksidan maddelerden biri de melatoninidir. Bu aktivitesini serbest radikalleri yakalayarak bazı mekanizmalarla gösterir. 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. Melatonin epifiz bezinin pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanır. Biyoritmi (sirkadyan ritm) belirler ya da biyoritm üzerinde etkilidir. Pineolasit hücreleri ışığa duyarlıdır. Elektromanyetik dalga yoğunluğu arttıkça melatonin salgılanması azalır. Melatonin bir tür etanoamiddir. IUPAC isimlendirmesine göre adı N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]'dir. Melatonin, kişiden kişiye değişse de yaklaşık olarak 23:00 ile 05:00 saatleri arasında salgılanan bir hormondur. Hormonun temel görevi vücudu biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır. Bunun haricinde melatoninin güçlü salgılanmasının kansere karşı koruyucu etkisi vardır. Bu nedenle lösemi ve diğer kansere yakalananların kesinlikle karanlık ortamlarda yatırılmaları istenmektedir.
- 10 Yapılan son araştırmalara göre hormonun yaşlanmayı geciktirici etkisi de vardır.

- Sonuç olarak mevcut teknikte var olan dezavantajları ortadan kaldıran oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesine olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı
- 15 zorunlu kılmıştır.

Buluşun Kısa Açıklaması

- Mevcut buluş, yukarıda bahsedilen gereksinimleri karşılayan, tüm dezavantajları ortadan kaldıran ve ilave bazı avantajlar getiren ilaç sektöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesi ile ilgilidir.

- 25 Tekniğin bilinen durumundan yola çıkarak buluşun amacı, geliştirilen ilaç hammaddesinin yüksek rezonans stabilitesi ve düşük aktivasyon enerji bariyerine sahip heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olması sayesinde serbest radikaller ile reaksiyona girmek için uygun olmasının heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olması sayesinde sağlanmasıdır.

30

Buluşun amacı, sentezlenen heterosiklik halka taşıyan hidrazan türevi ilaç hammaddesinin yan etkisinin az, sitotoksik etkilerinin giderilmiş ve serbest radikal yakalama aktivitesinin yüksek olması sayesinde yeni, orijinal bir antioksidan ilaç hammaddesinin geliştirilmesinin sağlanmasıdır.

Buluşun diğer bir amacı, geliştirilen heterostik halka taşıyan hidrazan türevi ilaç hammaddesi sayesinde oksidatif strese karşı melotinin kullanımına karşı olan gereksinimin ortada kaldırılarak insan metabolizması üzerinde zararsız antioksidan elde edilmesinin sağlanmasıdır.

5

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.

10

Şekillerin Kısa Açıklaması

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

15

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

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

Şekil-3; 2-{2- [(fenilkarbamoyl) amino]- 1,3- tiyazol-4-il} -[N'- [(furan-2-il) metilen]

20

asetohidrazin 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'- [(furan-2-il) metilen] asetohidrazin molekül yapısı.

25

Buluşun Detaylı Açıklaması

Bu detaylı açıklamada, buluş konusu ilaç sektöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesi sadece konunun daha iyi anlaşılmasına yönelik örnek olarak ve hiçbir sınırlayıcı etki oluşturmayacak şekilde anlatılmaktadır.

30

Organizmanın yüksek oranda oksidatif strese maruz kalması sonucunda bir çok kardiyovaziküler, romatizmal, oto-immün ve nörolojik hastalığın gelişmesinde serbest radikallerin rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif strese maruz kalınması sonucunda ortaya çıkan hastalıklardan korunmak amacıyla enzimatik ve non-enzimatik birçok antioksidan kullanılmaktadır. Ancak günümüz koşullarındaki endüstriyel gelişmeler, şehir hayatı ve çevresel kirlilik faktörleri organizmanın bu koruma yollarını yetersiz bırakmakta ve birçok durumda dışarıdan takviye antioksidan madde kullanımına gerek görülmektedir. Bahsedilen etkilerin ortadan kaldırılması ve oksidatif strese maruz kalınması sonucunda ortaya çıkan hastalıkların engellenmesi amacıyla buluşa konu olan ilaç hammaddesi geliştirilmiştir.

Bahsedilen heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olan ilaç hammaddesi elde edilirken 22.20 mmol/3.00 gr etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisi, 22.20 mmol/2.40 gr fenilizosiyanat, 6.50 mmol/2.00 gr Etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat, 39.27 mmol/1.96 gr hidrazin monohidrat (2HN-NH_2), 1,37 mmol/0,40 gr 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit, 1.51 mmol/0.15 gr furan-2-karbaldehit kullanılmış ve %44 verimde 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin elde edilmiştir. Bahsedilen ilaç hammaddesi sentezlenirken kısaca, başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmiştir. İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılmıştır. Son olarak hidrazit türevi furan-2-karbaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin elde edilmiştir. Reaksiyon koşulları; i) Diklorometan, ii) %98'lik $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Metanol iii) Etanol, furan-2-karbaldehittir.

Bahsedilen heterosiklik taşıyan hidrazon türevi bileşik olan ilaç hammaddesi molekül sentezlenirken başlangıç maddesi olarak kullanılan etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat grubunun fenilizosiyanat ile reaksiyonu sonucu şekil-1'de gösterilen üre türevi sentezlenmiştir. Reaksiyonun oluşum mekanizması incelendiğinde, etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın amino ucundaki azot atomunun üzerindeki eşleşmemiş elektronların bir diğer başlangıç maddesi olan fenilizosiyanattaki 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

5 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 edilmektedir.

Şekil-2'de gösterilen reaksiyonun ikinci basamağında ilk basamakta sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele

10 edilerek 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit 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

15 sonucunda C=O bağının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılır 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

20 etil alkol ayrılarak hidrazit bileşiği olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmektedir.

Şekil-3'de gösterilen üçüncü basamakta ise; hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, furan-2-karbaldehit reaksiyona

25 sokularak karbonil grubuna katılmaktadır. Asit katalizörü kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyonun verimi %40-100 arasında değişmektedir. 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, 4-[bis-(2-kloretil)amin] benzaldehitin karbonil grubuna saldırırken C=O bağının π

30 elektronları oksijen üzerine açılır 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.

Şekil-4'de molekül yapısı gösterilen Etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-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 edilmektedir ve geri çeviren soğutucu altında ısıtılmaktadır. Reaksiyon

5 İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmekte ve elde edilen karışım süzülerek, CH₂Cl₂ ile yıkanmakta, kurutulmakta ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %82'dir. Beyaz renkli kristal madde, e.n: 125°C'dir. Su ve petrol eterinde çözünmemektedir. Kloroform, dioksan, metanol, asetonitril, diklorometan, aseton ve etanolde çözünmektedir.

10 Elementel Analiz (CHNS tayini)

Analiz : C₁₄H₁₅N₃O₃S (305.35 g/mol)

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

15 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-[(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

20 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'dir. Su ve dietileterde çözünmemektedir. Kloroform, metanol ve etanolde çözünmektedir.

Elementel Analiz (CHNS tayini)

25 Analiz : C₁₂H₁₃N₅O₂S (291.08 g/mol)

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-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin sentezinde; 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.51 mmol (0.15 g) furan-2-karbaldehit eklenmektedir. Reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin elde edilmektedir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 2-3 saat

30

ısıtılmaktadır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulmakta, elde edilen katılar süzülmekte ve metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Oluşan maddenin verimi %44'dür. Krem renkli toz madde, e.n.:201°C'dir. Su, petrol eteri ve dietileterde çözünmemektedir. Kloroform, metanol ve etanolde kısmen çözünmektedir.

5 Elementel Analiz (CHNS tayini):

Analiz : C₁₇H₁₅N₅O₃S (369.40 g/mol)

Hesaplanan : C, 55.27; H, 4.09; N, 18.96; S, 8.68

Bulunan : C, 54.65; H, 4.14; N, 18.52; S, 8.86

- 10 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 başvurmuzun varlığında yenilik ve
- 15 tekniğin bilinen durumunun aşılması kriterinden yoksun olacağı da aşikârdır.

İSTEMLER

1. Buluş, ilaç sanayinde hammadde olarak kullanılmak üzere geliştirilmiş heterostik halka taşıyan, antioksidan aktiviteye sahip hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup,
 - başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat gurubunun fenilizosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmesi,
 - ikincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit elde edilmesi,
 - son olarak hidrazit türevi furan-2-karbaldehit ile etanolü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin elde edilmesi işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
2. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, bahsedilen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin sentezinin;
 - 1.37 mmol (0.40 g) 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit [2] bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 1.51 mmol (0.15 g) furan-2-karbaldehit eklenmesi,
 - reaksiyon sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-(4-hidroksifenil)metilen]asetohidrazin elde edilmesi,
 - 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 adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
3. İstem 1'e uygun hidrazan türevi bileşik sentez yöntemi olup, 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit bileşiğinin sentezinin;
 - 6.50 mmol (2.00 g) etil-2-{2-[(fenilkarbamoil)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,

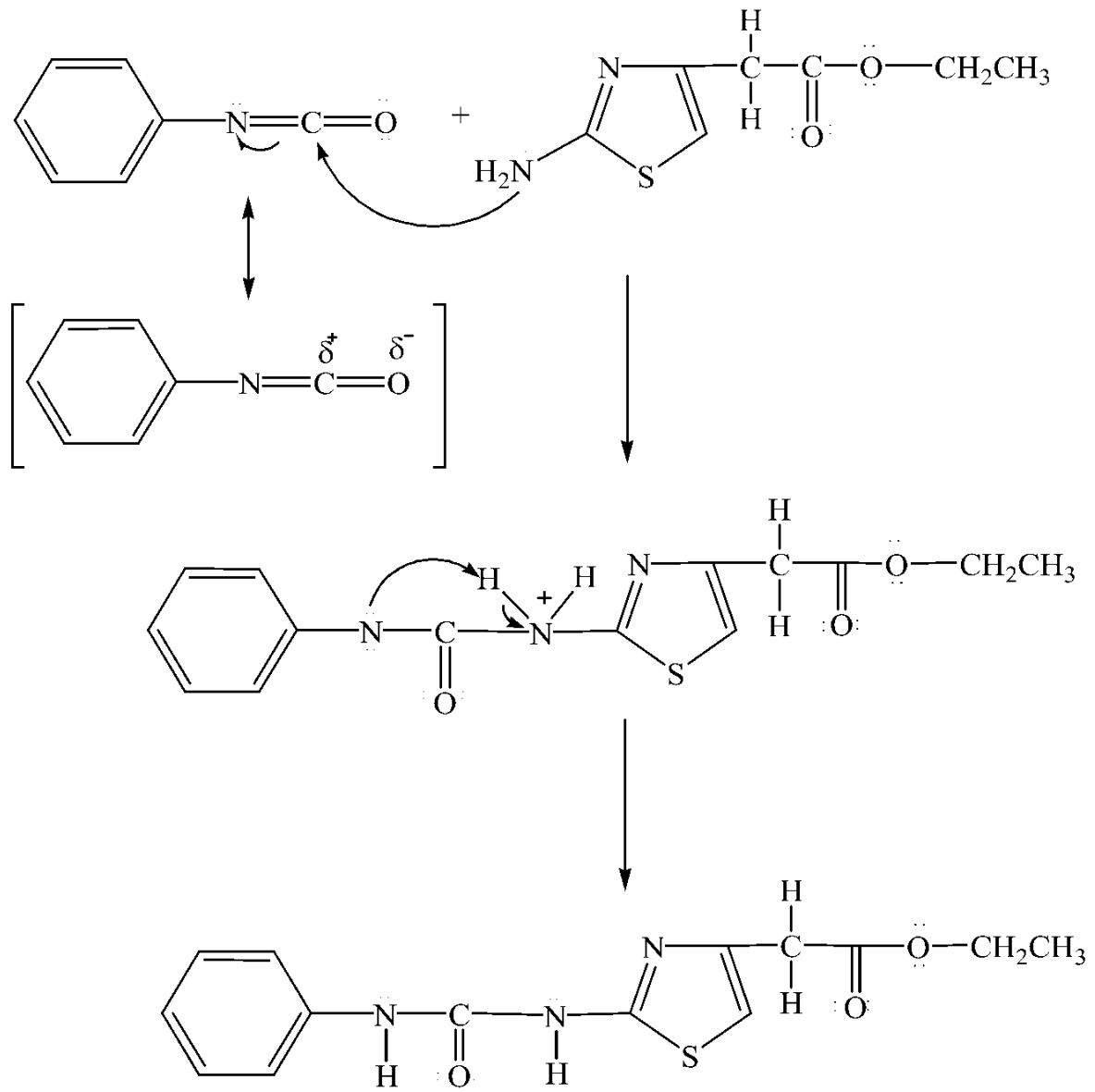
- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - su ile yıkama,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 5 **4.** İstem 1'e uygun hidrazon türevi bileşik sentez yöntemi olup, Etil 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il} bileşiğinin sentezinin;
- etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetatın CH_2Cl_2 'deki çözeltisine ile 22.20 mmol (2.40 g) fenilizosiyanatın 15 mL CH_2Cl_2 'deki çözeltisi ilave edilmesi,
 - reaksiyon karışımının geri çeviren soğutucu altında ısıtılması,
- 10 • reaksiyonun İTK ile izlenerek yaklaşık 17 saatte bitirilmesi,
- reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katıların süzülmesi,
 - CH_2Cl_2 ile yıkanması,
 - metanol ile yeniden kristallendirilerek saflaştırılması işlem adımlarını içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 15 **5.** Buluş, antioksidan aktiviteye sahip ilaç hammaddesi olarak geliştirilmiş heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, hidrazon türevi bileşiklerin elde edilmesi amacıyla primer amin grubu içeren hidrazit türevi, furan-2-karbaldehit ile reaksiyona sokularak karbonil grubuna katılmasının ardından asit katalizörü kullanılmadan hidrazit yapısında bulunan uç azot atomu diğer azot
- 20 atomuna göre nükleofilik karakteri daha fazla olduğu için, bu atom üzerindeki serbest elektron çifti, benzaldehitin karbonil grubuna saldırırken $\text{C}=\text{O}$ bağının π elektronları oksijen üzerine açılır 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
- 25 1 mol suyun ayrılması ile ($-\text{N}=\text{CH}-$) azometin grubunun oluşmasıyla elde edilmiş hidrazit-hidrazon türev içermesi ile karakterize edilmektedir.
- 6.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, bahsedilen hidrazit-hidrazon türevinin, verimi %44, krem renkli toz halde, e.n.:201°C olan, su, petrol eteri ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde
- 30 kısmen çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen] asetohidrazin olması ile karakterize edilmektedir.
- 7.** İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, 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 bağıının π bağı elektronları karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılmakta, molekülden etoksi iyonu ayrılmakta ve C=O bağı tekrar oluşturulmakta, etoksi grubu hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birini koparmasıyla yapıdan 1 mol etil alkol ayrılarak elde edilmiş hidrazit bileşiği içermesi ile karakterize edilmektedir.

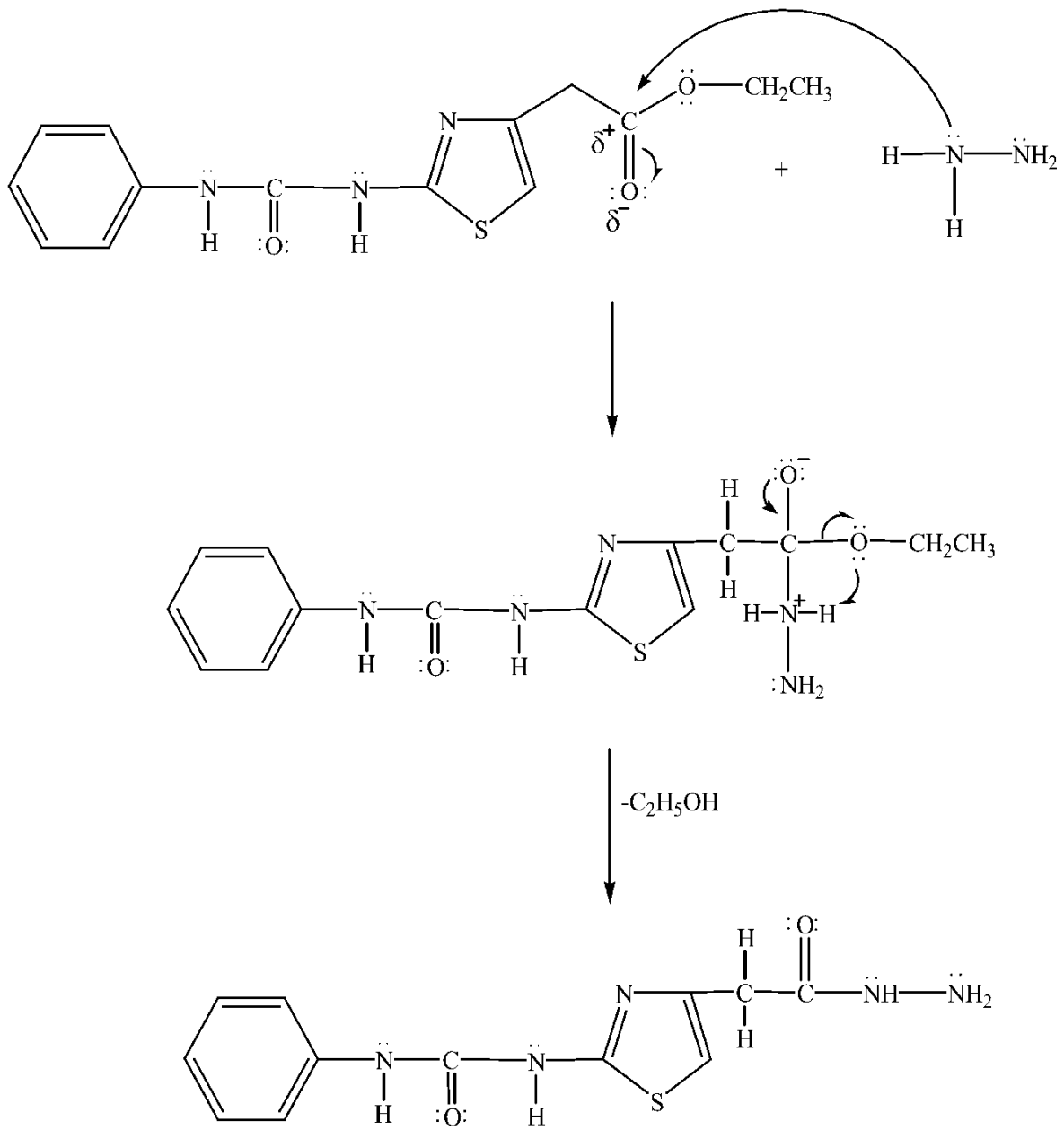
8. İstem 5'e uygun heterosiklik halka taşıyan hidrazon türevi bileşik olup, sentezlenen etil 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il} asetat hidrazin monohidrat ile muamele edilerek elde edilen bahsedilen hidrazit bileşğinin, verimi %97, beyaz renkli toz halde, e.n.: 181°C olan, su ve dietileterde çözünmeyen, kloroform, metanol ve etanolde çözünen 2-{2-[(fenilkarbamoil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit olması ile karakterize edilmektedir.

ÖZET**OKSİDATİF STRESE KARŞI KULLANILABİLECEK,
ANTIOKSİDAN ETKİYE SAHİP İLAÇ HAMMADDESİ**

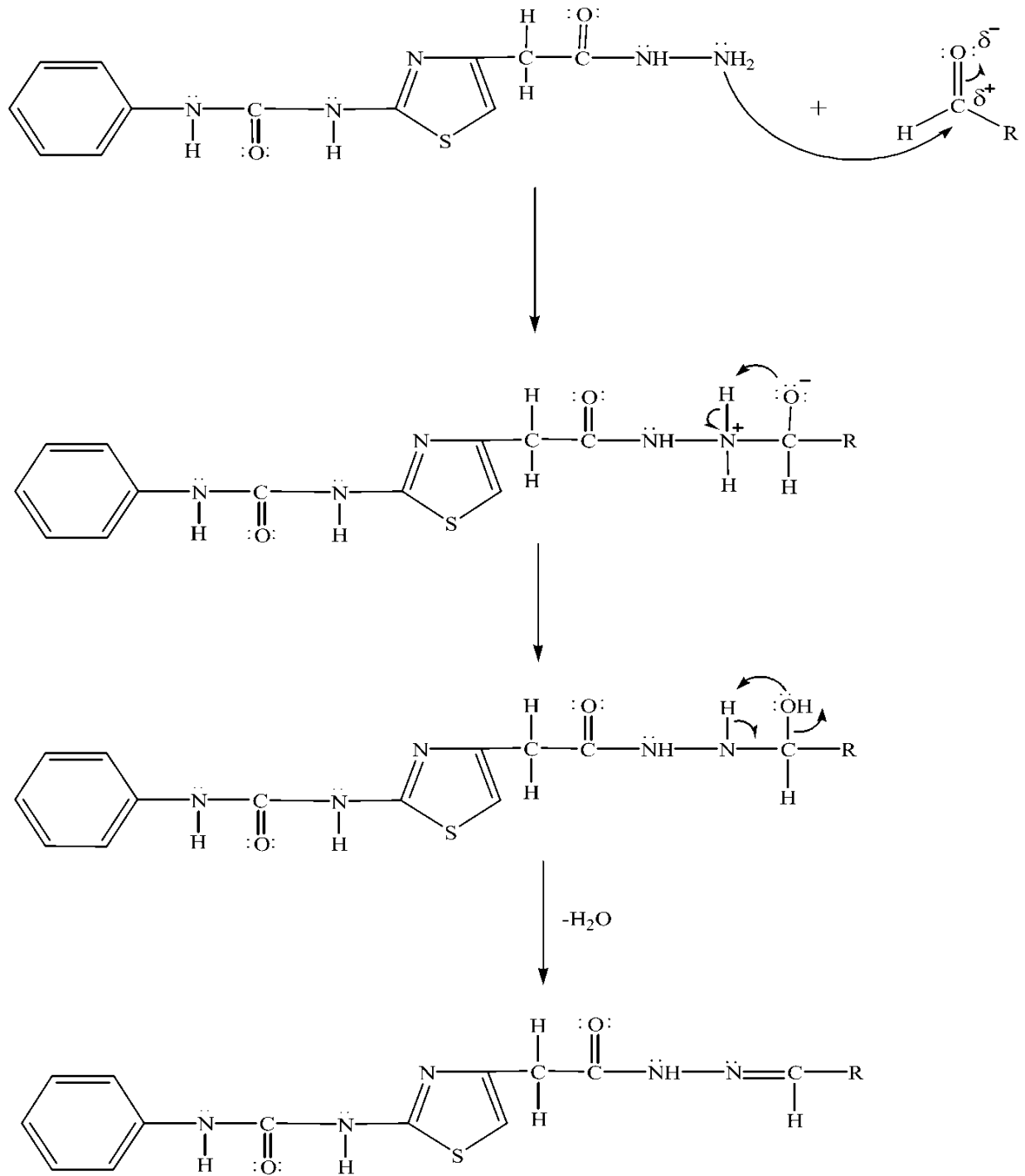
- 5 Buluş, ilaç sektöründe kullanılmak üzere geliştirilmiş, insan metabolizmasında ortaya çıkabilen ve önemli sağlık sorunlarının temelini teşkil eden oksidatif strese karşı kullanılabilecek, antioksidan etkiye sahip ilaç hammaddesi ile ilgilidir. Bahsedilen ilaç hammaddesi sentezlenirken kısaca, başlangıç maddesi olarak seçilen etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği öncelikle fenil izosiyanat ile reaksiyona sokularak etil-2-{2-
10 [(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat elde edilmiştir. İkincil olarak üre türevi bileşiğin hidrazin monohidrat ile metanol ortamındaki reaksiyonu sonucu 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetohidrazit kazanılmıştır. Son olarak hidrazit türevi furan-2-karbaldehit ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak hidrazon türevi bileşik olan 2-{2-[(fenilkarbamoyl)amino]-1,3-tiyazol-4-il}-[N'-[(furan-2-il)metilen]
15 asetohidrazin elde edilmiştir.



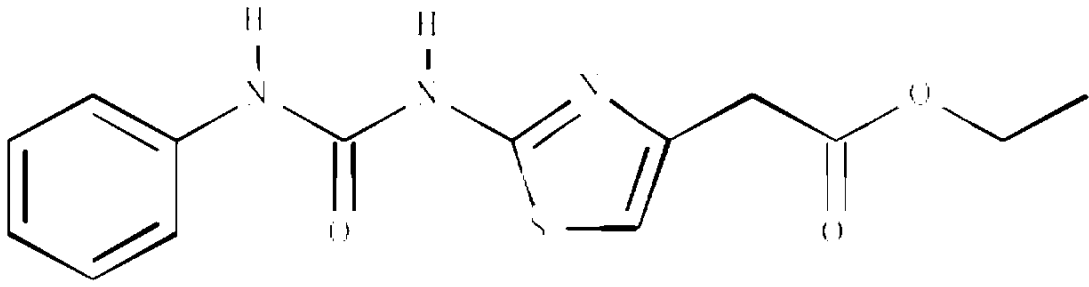
Şekil-1



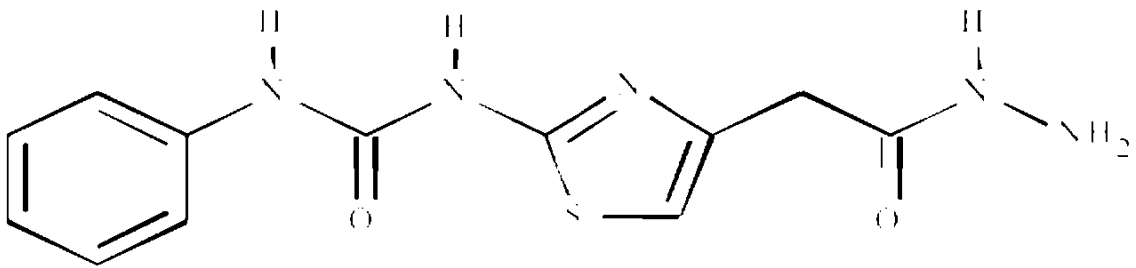
Şekil-2



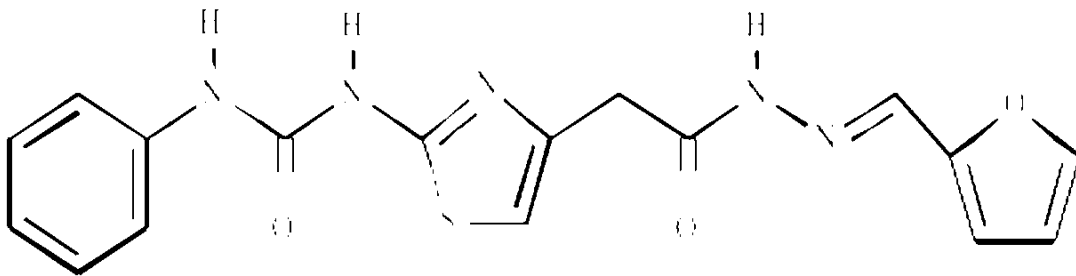
Şekil-3



Şekil-4



Şekil-5



Şekil-6