

ÖZET

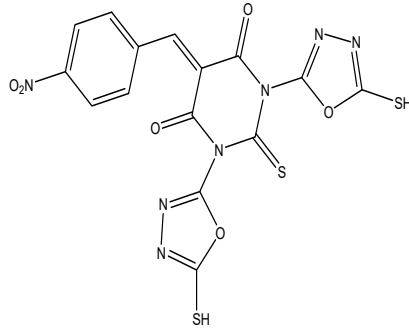
KANSER TEDAVİSİNDE İLAÇ ADAYI OLARAK KULLANILABİLECEK ARİLİDİN BARBİTÜRAT TÜREVİ ÖZGÜN MOLEKÜLLER

5

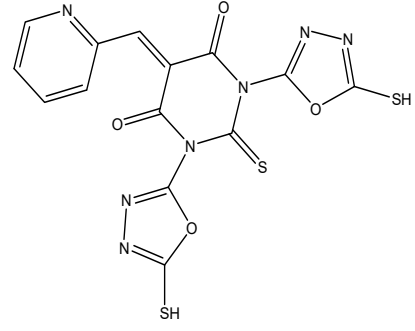
Buluş kanser tedavisinde etkili Formül I, II, III ve IV ile gösterilen bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solventi, hidratı, hidrat tuzu, polimorfu, optik izomeri, geometrik izomeri, enantiomeri, diastereomeri ile ilgilidir.

İSTEMLER

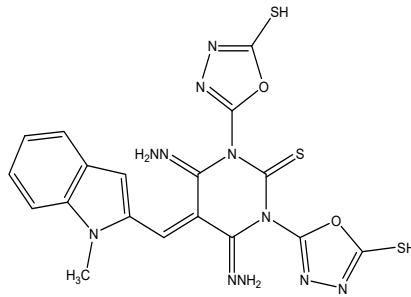
1. Formül I, II, III veya IV ile gösterilen bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solventi, hidratı, hidrat tuzu, polimorfu, optik izomeri, geometrik izomeri, enantiomeri, diastereomeri.



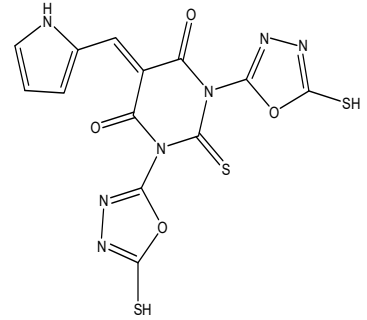
Formül I



Formül II



Formül III



Formül IV

2. Kanser hastalığının tedavisinde ilaç olarak kullanım için İstem 1'e uygun bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solventi, hidratı, hidrat tuzu, polimorfu, optik izomeri, geometrik izomeri, enantiomeri, diastereomeri.
3. Farmasötik bileşim olup özelliği; İstem 1'e uygun bileşiği içermesidir.

TARİFNAME

KANSER TEDAVİSİNDE İLAÇ ADAYI OLARAK KULLANILABİLECEK ARİLİDİN BARBİTÜRAT TÜREVİ ÖZGÜN MOLEKÜLLER

5

Teknik Alan

Mevcut buluş, kanser hastalığı ve/veya bu hastalığı oluşturan mekanizmalar üzerinde etkili özgün Arilidin Barbitürat analoglarına, söz konusu analogların/türevlerin sentez yöntemlerine ve bunların kanser ve kansere neden olan hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkindir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Kanser anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalması, büyümesi ve yayılmasından kaynaklanan, multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünyada en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıkları kanser takip etmektedir. Tedavide neoplastik hücreler, önce cerrahi müdahale ile veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya ilerlemesi yavaşlatılmaktadır. Bunları kemoterapi veya immünoterapi takip etmektedir. Kanser kemoterapisindeki amaç, ilaçlarla tümörün büyümesini ve gelişmesini engellemek, aynı zamanda yeniden gelişmesini ortadan kaldırarak sitotoksik etki sağlamaktır. Literatürde, bu amaçla kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ), hastaların yaşam süresini uzatarak kanser tedavisinde önemli bir yere sahip olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır.

15

20

TKİ'lerin çoğu zayıf veya düzensiz emilim nedeniyle değişken biyoyararlanım, zayıf suda çözünürlük, ilaç etkileşimi, membran taşınması ve doku geçirgenliği gibi istenmeyen özelliklere sahiptir. Bu nedenle daha düşük toksisite ve daha yüksek oral biyoyararlanıma sahip yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

25

30

Buluşun Kısa Açıklaması

Buluş ile yeni 1,3-bis(5-merkapt-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dion türevleri sentezlenmiş ve anti-kanser etkinlikleri in vitro olarak araştırılmıştır.

Sentezlenmiş olan özgün moleküllerin anti-kanser aktivitesi hücre kültürü çalışmaları ile belirlenmiş ve kanser hücrelerinde normal hücrelerden daha fazla ölüm saptanmıştır. Bu sonuçlar, bahsedilen ilaç adayı moleküllerin normal hücrelerde daha az toksik etkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada bahsedilen özelliklere sahip olan yeni tirozin kinaz inhibitör adayları olabilecek anti-kanser aktivitesi in vitro aktiviteleri ile belirlenmiş moleküller sentezlenmiştir.

Buluşu Açıklayan Şekillerin Tanımları

Şekil 1: 5-(4-nitrobenzylidene)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione'un ¹H NMR spektrumu.

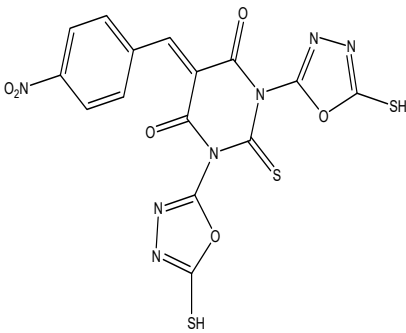
Şekil 2: 5-(4-nitrobenzylidene)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione'un ¹³C NMR spektrumu.

Şekil 3: Formül I'in ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektrumu.

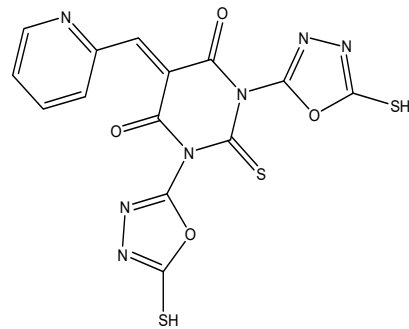
Şekil 4: Formül I 'in ¹³C NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) spektrumu.

Buluşun Detaylı Anlatımı

Mevcut buluş Formül I, Formül II, Formül III ve Formül IV bileşiklere ilişkin olup, söz konusu bileşiklerin yapısal formülleri aşağıda gösterilmektedir.

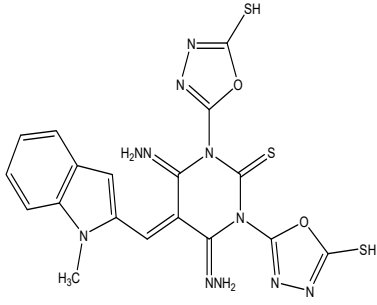


Formül 1

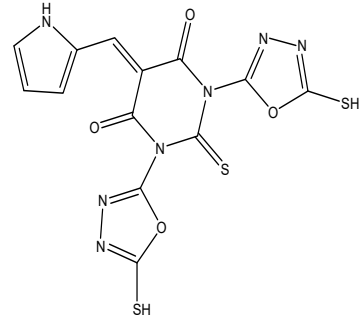


Formül II

5



Formül III



Formül IV

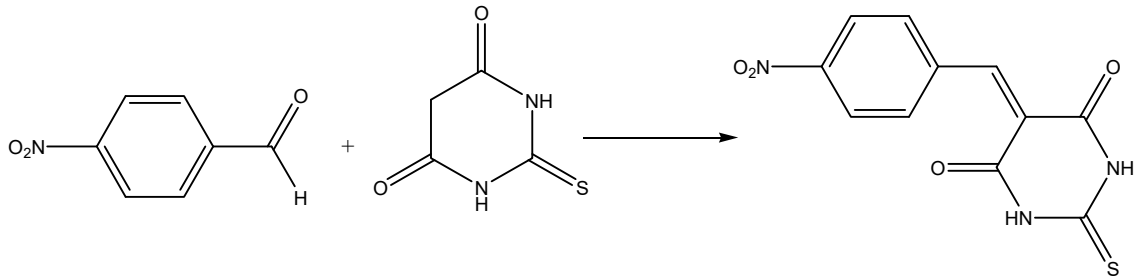
10

Yukarıda spesifik kimyasal yapıları verilen moleküller buluşu açıklamak amaçlı verilmiş olup buluş kapsamı bu moleküllerle sınırlandırılmamaktadır. Buluş ayrıca bu bileşiklerin tuzları, hidratları, solventleri, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarıdır.

15

Hedef bileşiklerin sentezinde birinci basamağında değişik aldehyitlerin etanol içinde tiyobarbütirik asitle tepkimesi sonucu arilidin barbütirat türevleri sentezlenmiştir. Aşağıda örnek olarak 4-Nitro benzaldehit türevinin sentezi basamak I olarak gösterilmektedir.

20



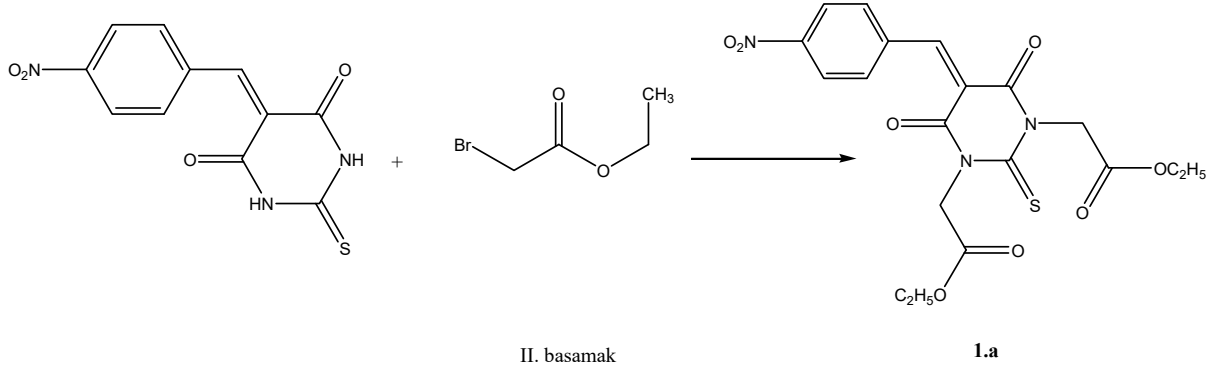
5-(4-nitrobenzylidene)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione

I. basamak

25

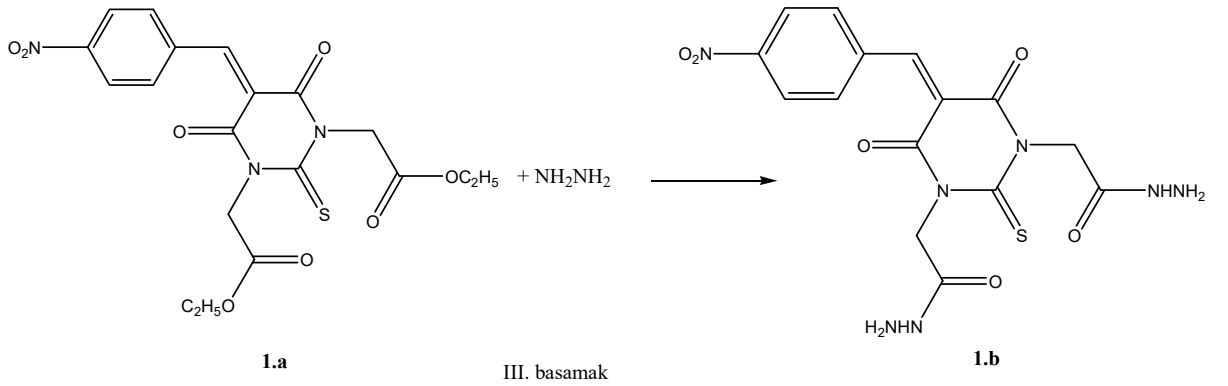
İkinci basamakta N,N-dimetilformamid (20 ml) içinde karışan arilidin barbütrat (1eq) içine katı potasyum karbonat (2.5 eq) ve ethilbromoasetat (2eq) eklenir. Karışım 2-4 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 100 ml su içine dökülür. Elde edilen katılar

5 5-(4-nitrobenzylidene)-2-thioxo-N,N-asetate- pyrimidine-4,6(1H,5H)- dione (**1.a**) süzülür.



10

II. basamakta elde edilen ürün **1.a**, daha fazla saflaştırılmadan methanol içine alınır. 2 eq. Hidrazin hidrat damla damla eklenir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırılır. Daha sonra içine su ilave edilip oluşan çökelti **1.b** süzülür.



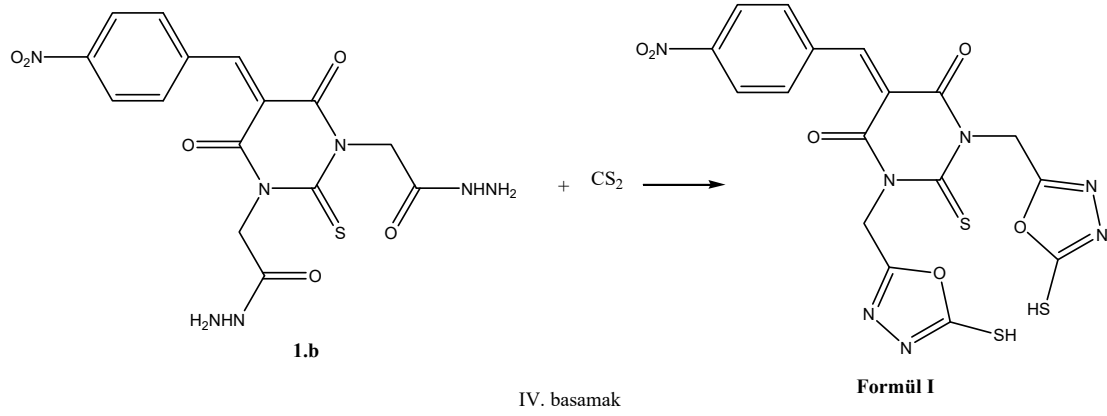
15

IV. basamakta 50 mL etanolde 10 mmol potasyum hidroksit, 10 mmol bileşik **1.b** ve 15 mmol karbon disülfid karışımı 8 saat boyunca 80 °C de ısıtılmıştır. Reaksiyon

20 tamamlandıktan sonra çözücü vakumda buharlaştırılıp reaksiyon karışımı, buzlu suda çözündürülmüştür ve seyreltik hidroklorik asit ile asitleştirilmiştir. Çökelti filtre

edilerek, su geçirilmiş, kurutulmuş ve etanolden rekristalize edilerek **Formül I** elde edilmiştir. Yapı ^1H NMR, ^{13}C NMR ile doğrulanmıştır. (%84 verim)

5



Önerilen tüm moleküller için yukarıdaki genel sentez aşamaları kullanılmaktadır. Şema 1'de Formül I, Formül II ve Formül III 'e sahip bileşiklerin sentez akış şeması gösterilmektedir.

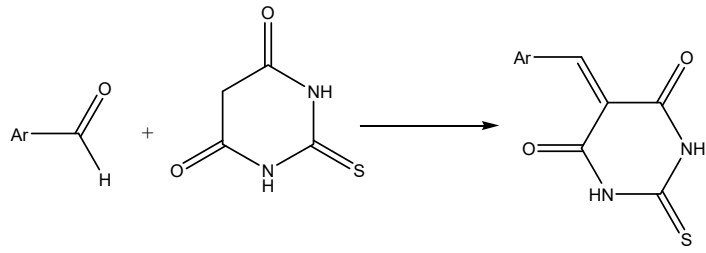
10

15

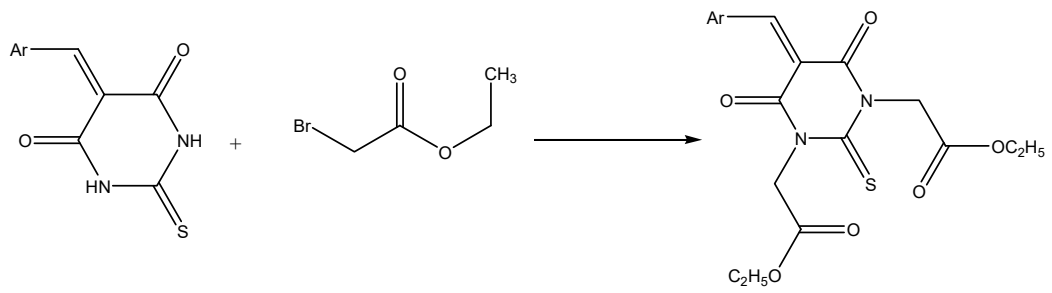
20

25

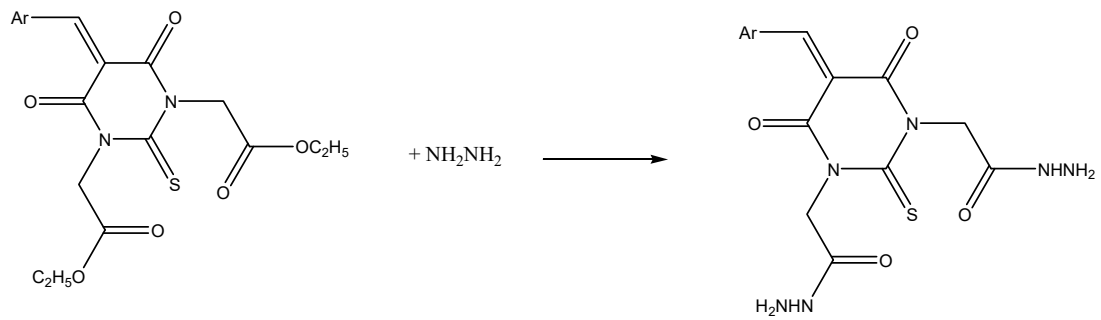
Şema 1:



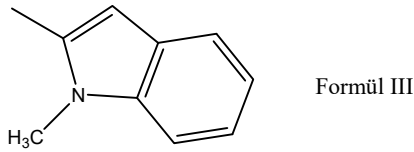
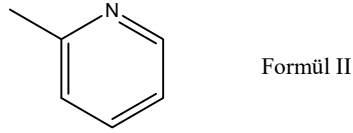
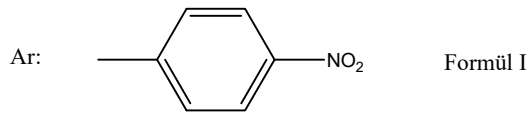
I. basamak



II. basamak



III. basamak



5 Formül IV'e sahip ZA-494 bileşiğinin sentezinin birinci basamağında pirolaldehitin etanol içinde tiyobarbütirik asitle tepkimesi sonucu 5-((1H-pyrrol-2-yl)methylene)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6- (1H,5H)-dione **491** sentezlenmiştir.

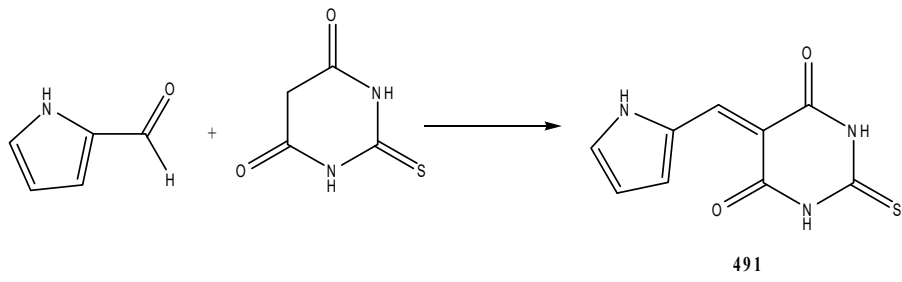
İkinci basamakta, N,N-dimetilformamid (20 ml) içinde karışan **491** (1eq) içine katı potasyum karbonat (2.5 eq) ve etilbromoasetat (2eq) eklenir. Karışım 2-4 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 100 ml su içine dökülür. Elde edilen katılar (5-(1H-pyrrol-2-yl)methylene)-2-thioxo-N,N-asetate- pyrimidine-4,6(1H,5H)- dione (**492**) süzülür.

3. basamakta elde edilen ürün **492**, daha fazla saflaştırılmadan methanol içine alınır. 2 eq. Hidrazin hidrat damla damla eklenir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırılır.

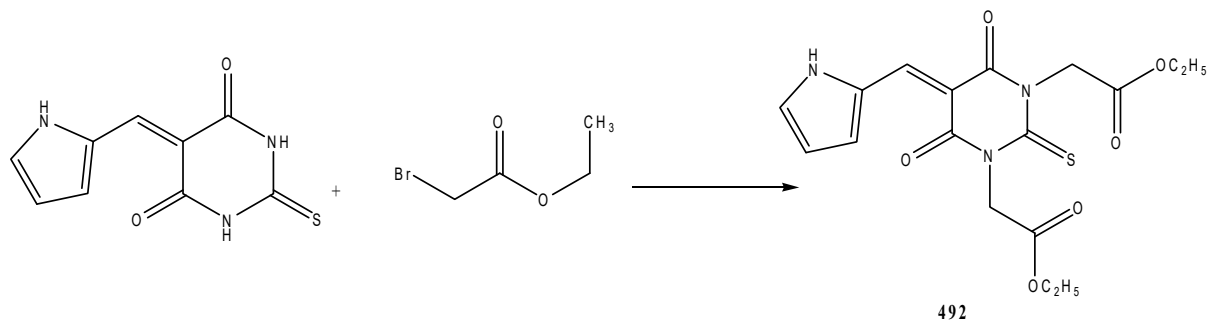
15 Daha sonra içine su ilave edilip oluşan çökelti **493** süzülür.

4. basamakta 50 mL etanolde 10 mmol potasyum hidroksit, 10 mmol bileşik **493** ve 15 mmol karbon disülfid karışımı 8 saat boyunca 80 °C de ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakumda buharlaştırılıp reaksiyon karışımı, buzlu suda çözündürülmüştür ve seyreltik hidroklorik asit ile asitleştirilmiştir. Çökelti filtre edilerek, su geçirilmiş, kurutulmuş ve etanolden rekristalize edilerek **494** elde edilmiştir. ZA-494 bileşiğinin sentez yönteminin şematik gösterimi Şema 2'de gösterilmektedir.

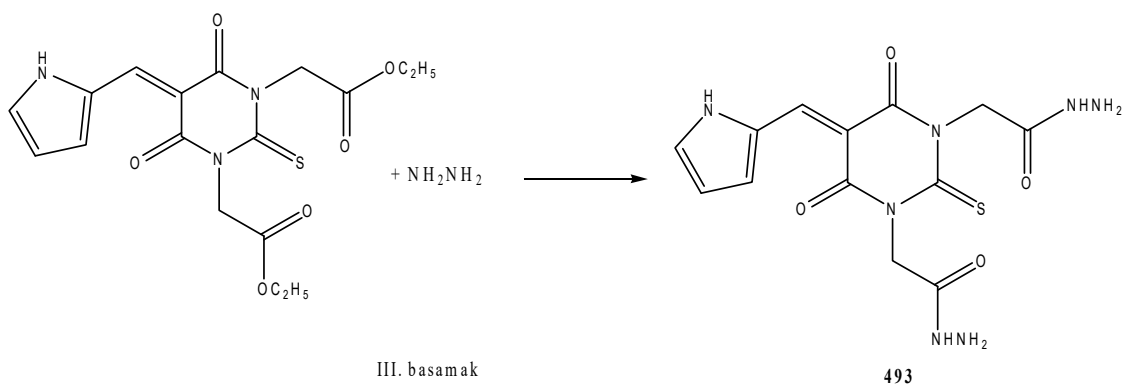
Şema 2:



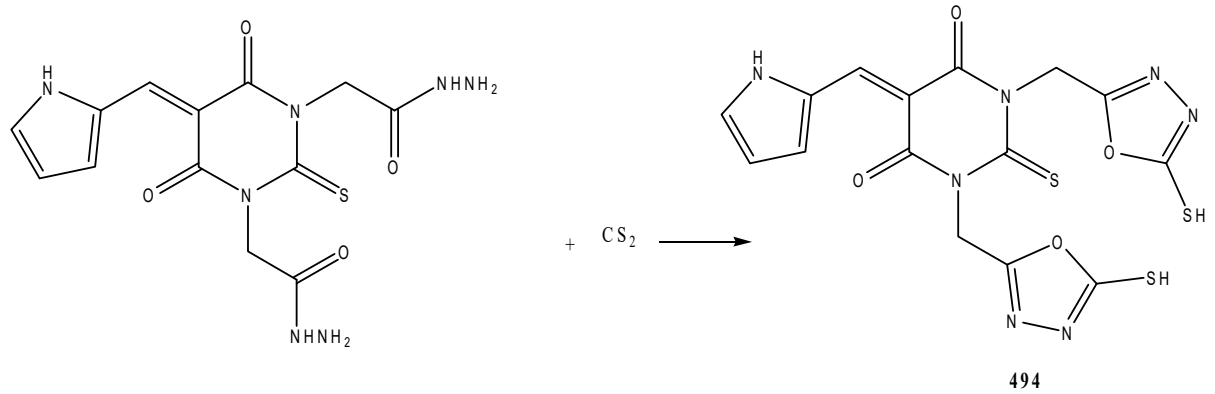
I. basamak



II. basamak



III. basamak



IV. basamak

5

Moleküllerin in-vitro anti-kanser biyolojik aktivitesi, genel yapısı Formül I, Formül II Formül III ve Formül IV olarak belirtilen moleküllerin çeşitli türevleri (ZA-494, ZA-514, ZA-544, ZA-554) meme kanseri (MDA-MB-231) hücre hattında ve Fibroblast (MRC-5) hücre hattında denenmiştir ve IC₅₀ değerleri aşağıdaki Tablo 1’de verilmiştir.

- 10 Tablodaki sonuçlara göre kanser hücre hattında hücrelerin yarısını öldüren doz (IC₅₀) oldukça düşük miktarda bulunmuş ve yine bu değer normal hücrelere (fibroblast) kıyasla da düşük saptanmıştır. Bu da aday ilaç olabileceğini göstermektedir.

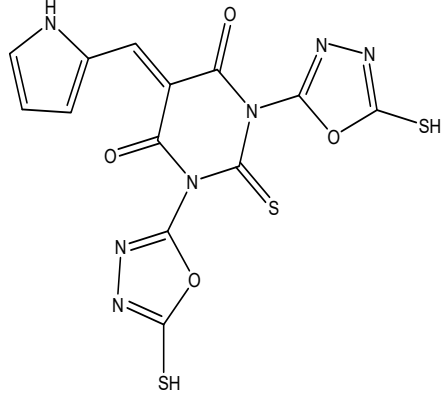
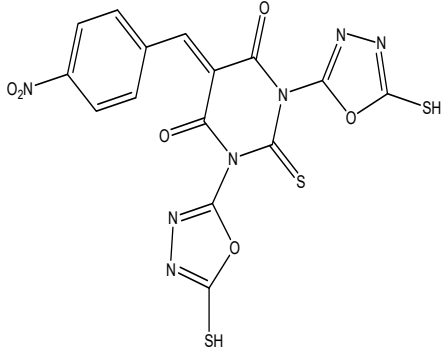
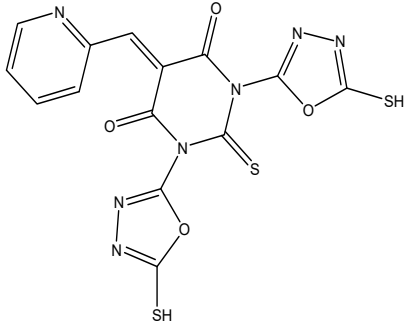
Tablo 1

	MDA-MB 231 HÜCRE HATTINDA IC-50 (µM)	MRC-5 HÜCRE HATTINDA IC-50 (µM)
1. Molekül (ZA-494)	56.05	105.5
2. Molekül (ZA-514)	6.536	420
3. Molekül (ZA-544)	14.58	102.4
4. Molekül (ZA-544)	9.985	382.2

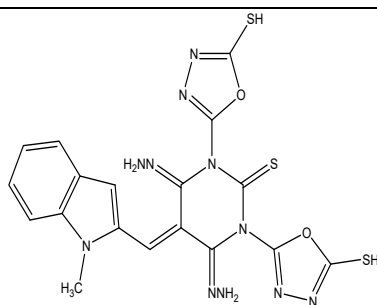
Moleküllerin aktivite çalışmaları devam etmektedir. Verilen sonuçlar genel yapısı verilen moleküllerin bazı türevlerinin ilk aktivite deney sonuçlarıdır. Tablo 2’de bu

5 moleküllerin yapıları verilmiştir.

Tablo 2

Madde Kodu	Molekül Yapısı
ZA-494	
ZA-514 (Formül I)	
ZA-544 (Formül II)	

ZA-554 (Formül III)



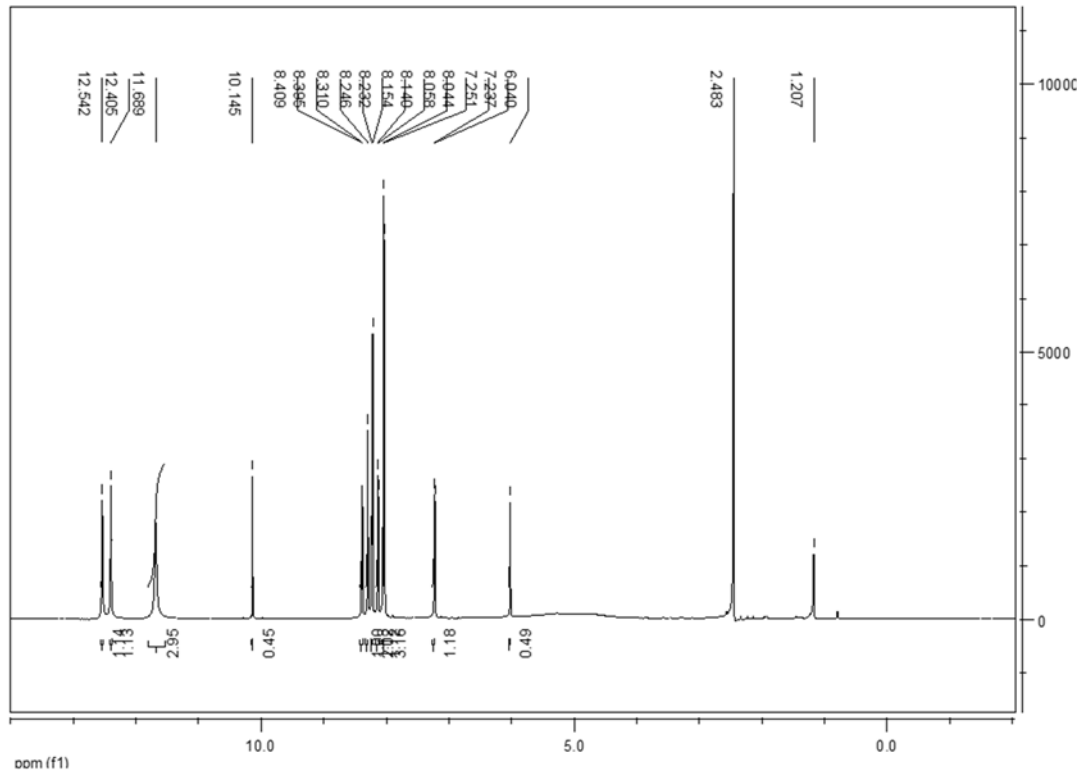
5

10

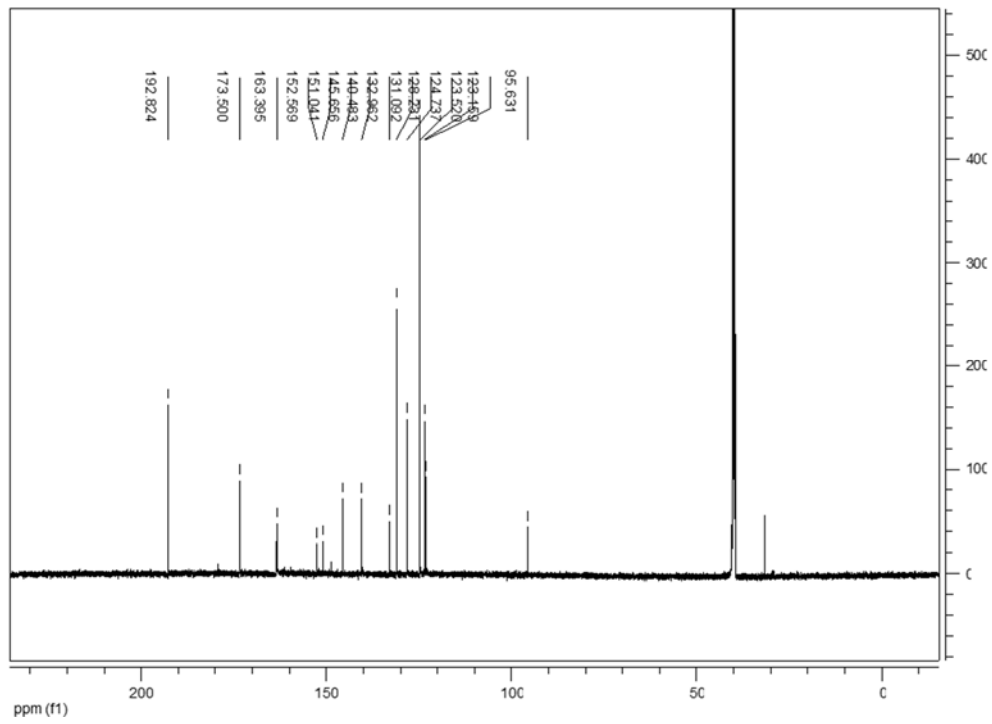
15

20

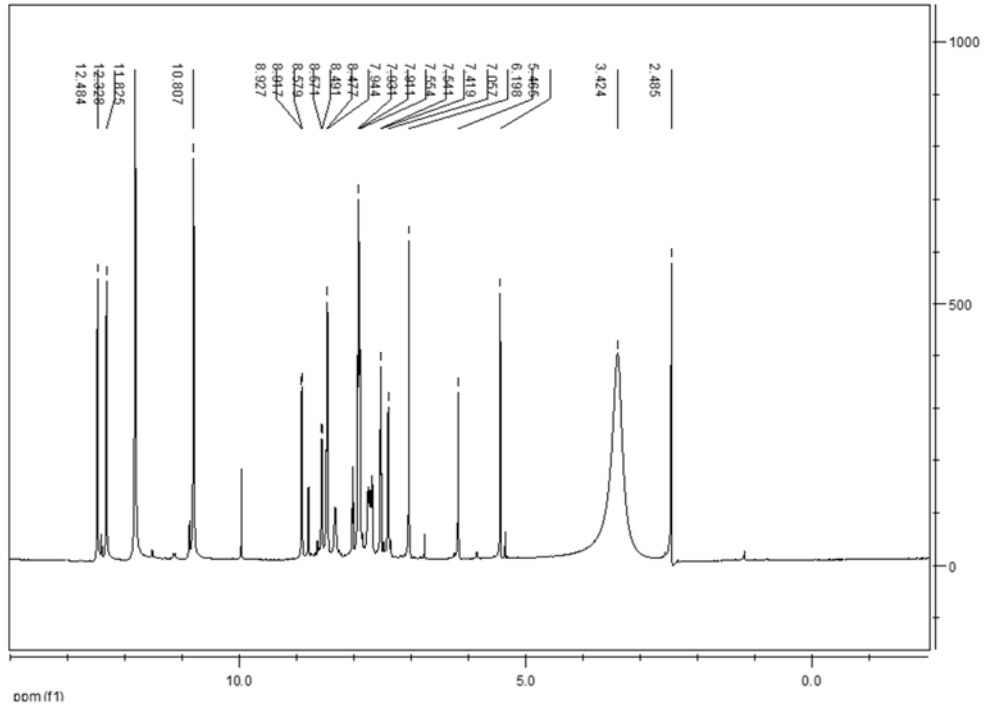
25



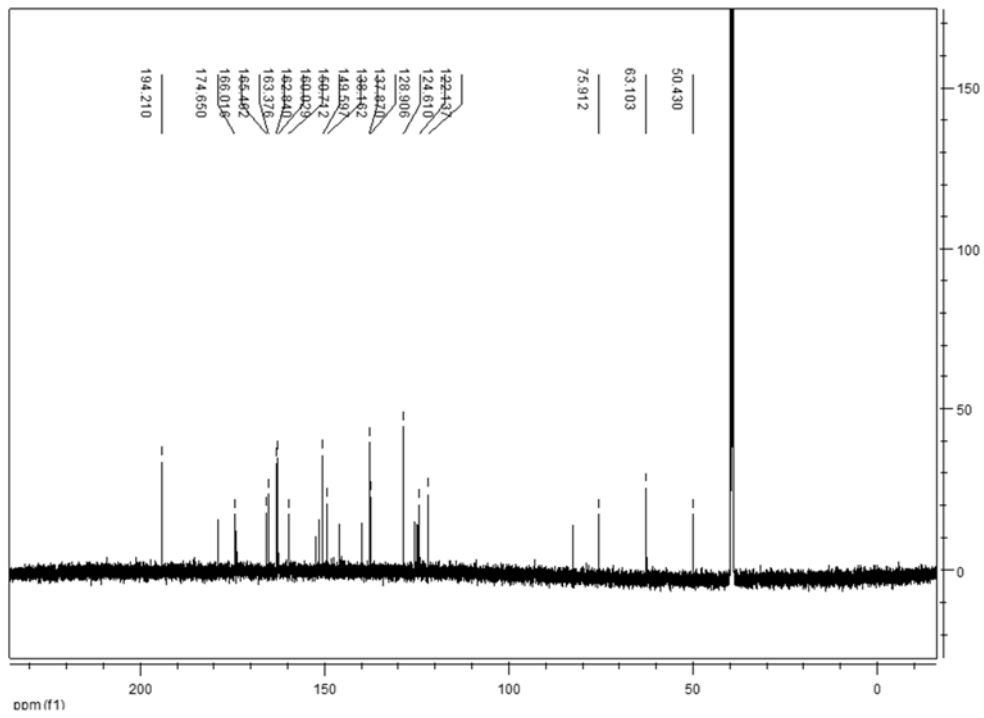
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4