

## Tarifname

### PI3-KİNAZ ALFA BASKILAMA NİTELİĞİ SERGİLEYEN ANTI-KARSİNOJENİK GİPENOLİN TÜREVLERİ İÇEREN BİR KOMPOZİSYON

5

#### Teknik Alan

Buluş, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik oluşturulmuş, anti-karsinojenik gipenolin türevleri içeren bir kompozisyon ile ilgilidir.

10

#### Tekniğin Bilinen Durumu

Günümüzde kimya ve biyokimyada kinaz, ATP gibi yüksek enerjili verici moleküllerden fosfat gruplarını özel substratlara fosforilasyon yolu ile aktaran enzim tipidir. Kinazlar, fosfotransferazlar adlı daha büyük bir ailenin bir bölümüdür. PI3-kinaz ise, sinyal iletim yollarıdır. PKA ise, protein Kinaz-A'dır. cAMP'nin temel intraselüler hedefi Protein Kinaz-A (PKA)'dır. PKA serin-treonin kinaz aktivitesine sahip bir holoenzimdir. Dört alt birimi vardır. İki alt birimi düzenleyicidir. R sembolü ile gösterilir. Diğer iki alt birimi ise katalitiktir. C sembolü ile gösterilir.

Mevcut teknikte yer alan, EP2162131B1 no'lu, " C07D 401/14" tasnif sınıflı ve " PI3 kinaz inhibitörleri olarak kinolin türevleri" başlıklı buluş, PB kinazların aktivitesinin/fonksiyonunun, kinolin türevleri kullanılarak inhibe edilmesi amaçlı bir yöntem bulunmuştur. Ayrıca, aşağıdakiler içerisinde seçilen bir veya daha fazla hastalık durumunun, kinolin türevlerinin uygulanması suretiyle tedavi edilmesi amaçlı bir yöntem de bulunmuştur: otoimmün bozukluklar, enflamatuar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, alerji, astım, pankreatit, çoklu organ yetmezliği, böbrek hastalıkları, trombosit agregasyonu, kanser, sperm motilitesi, transplant reddi, greft reddi ve akciğer hasarları.

Yine, EP2176238B1 no'lu, ve " Motor kinaz ve/veya PI3K ile ilişkili hastalıklarda kullanılan morfolino pirimidin türevleri" başlıklı buluş, Bir formül (I) bileşiği ya da bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, bunların hazırlanışına yönelik süreçler, bunları içeren farmasötik bileşimler ve bunların terapide, örneğin kanser gibi

proliferatif hastalıkların ve özellikle bir mTOR kinaz ve/veya bir tane ya da daha çok sayıda PDK enzimi vasıtasıyla gelişen bir hastalığın tedavisinde kullanımları.

Yine, EP2014678B1 no'lu, ve " Kdr peptidleri ve aynısını içeren aşilar " başlıklı buluş, sıra kimlik no: 2, 3, 5, 8, 11 veya 12 aminoasit sırasını içeren peptidlerden seçilmiş nonapeptidleri, sıra kimlik no: 29, 30, 33, 34, 40 veya 46 aminoasit sırasını içeren peptidlerden seçilmiş nonapeptid veya dekapeptidleri ve içerlerinde iki veya birkaç amino asitin yukarıda bahsedilen amino asit sıralarına ikame edildiği veya onlara eklendiği sitotoksik t hücresi indüklenmesi içeren peptidleri, ve aynı zamanda tümörleri tedavi etmek veya önlemek için bu peptidleri içeren farmasötikleri sağlar.

10 Bu buluşun peptidleri aşı olarak kullanılabilir.

Yine, EP2210607B1 no'lu, ve " Kanser tedavisi için N-[3-floro-4-({6-(metiloksi)-7-[(3-morfolin-4-ilpropil)oksi]kinolin-4-il}oksi)fenil]-N-(4-florofenil)siklopropan-1,1-dikarboksamid " başlıklı buluş, aşağıdaki yapı ile temsil edilen bir bileşik sağlamaktadır: bu bileşik kinaz reseptörlerini, özellikle c-Met, KDR, c-Kit, flt-3 ve flt-4'ü inhibe eder, düzenler ve/veya modüle eder. Bu nedenle bu bileşik kontrolsüz, anormal ve/veya istenmeyen hücrel aktivitelere ilişkili hastalıkların veya rahatsızlıkların tedavisi için uygundur.

15

Sonuç olarak, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik bir kompozisyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

20

### **Buluşun Amacı**

25 Tekniğin bilinen durumuna ait dezavantajları ortadan kaldırmak üzere buluşun bir amacı, PI3-kinaz alfa baskılama sağlamasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, PKA ekspresyonunu baskılama sağlamasıdır.

30 Buluşun bir diğer amacı, KDR baskılama sağlamasıdır.

Yukarıdaki avantajları elde etmek üzere buluş, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik; (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat, (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyonudur.

Buluşun yapısal ve karakteristik özellikleri ve tüm avantajları aşağıda verilen detaylı açıklama sayesinde daha net olarak anlaşılacaktır ve bu nedenle değerlendirmenin de bu detaylı açıklama göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

### **Buluşun Detaylı Açıklaması**

Buluş, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik oluşturulmuş, anti-karsinojenik gipenolin türevleri içeren bir kompozisyonudur. Söz konusu buluş, PI3-kinaz alfa baskılama, PKA ekspresyonunu baskılama ve KDR baskılama sağlamaktadır.

Buluş konusu kompozisyon; (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat, (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin ihtiva etmektedir.

Söz konusu kompozisyon, yukarıdaki bileşenlerin aşağıdaki ağırlıkça oranlarda karışımından elde edilmektedir;

% 1-99 oranında (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat,

% 99-1 oranında (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin.

Yukarıda verilen bileşenler verilen ağırlıkça oran aralıklarında ve yukarıdaki gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşimlerinden elde edilmektedir.

- 5 Söz konusu buluş aynı zamanda da söz konusu kompozisyonun; PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik kullanımı ve bu amaçla üretimini de kapsamaktadır.

**İSTEMLER**

1. Buluş, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik; (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat, (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyonudur.  
5
2. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 1-99 oranında (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat içermesidir.  
10
3. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 99-1 oranında (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin içermesidir.  
15
4. Buluş, istem 1 ila 6'da bahsedilen; (4Z)-N-(2-aminofenil)-2-[[3,7-hidroksietil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-okso-2H-gipenolin-taurinat, (4Z)-N-(2-klorometil)-3-[[3,5-dimetil-4-[(4-metil-1-piranozil)karbonil]-2H-dikumaroil]metilen]-2,3-dihidro-N-metil-4-diokso-2H-gipenolin içeren gruptan seçilen birey ya da kombinasyonlar halinde elde edilen bileşimlerin; PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik kompozisyonun üretiminde kullanımındır.  
20  
25

**ÖZET****PI3-KİNAZ ALFA BASKILAMA NİTELİĞİ SERGİLEYEN ANTI-KARSİNOJENİK  
GİPENOLİN TÜREVLERİ İÇEREN BİR KOMPOZİSYON**

5

Buluş, PI3-kinaz alfa baskılamaya yönelik oluşturulmuş, anti-karsinojenik gipenolin türevleri içeren bir kompozisyon ile ilgilidir.

Şekil yoktur.

10

15