

## Tarifname

### 2-[(4-FLUOROETHYL)SULFONYL]DİHYDROPIRROLO[5,6-A]PYRAZİN-4(2H)-DİONE VE ANALOGLARININ DEMANS TÜREVLERİNİN TEDAVİSİNE YÖNELİK KULLANIMI

5

#### Teknik Alan

10 Buluş, demans türevlerinin tedavisine yönelik oluşturulmuş bir kompozisyon ile ilgilidir.

#### Tekniğin Bilinen Durumu

15 Günümüzde demans, beyinde hasardan kaynaklanan ve ilerleyen bir bozukluk olup kişide yaşından beklenen beyin performansını gösterememesidir. Özellikle etkilenen bölgeler hafıza, dikkat, dil ve problem çözme alanlarıdır. Durumun ileri aşamalarında kişi zaman, yer ve kişi oryantasyonunu kaybeder. Artık hangi gün, hangi ay, hangi yıl olduğunu hatırlamaz, nerede olduğunu bilmez ve çevresindekileri, hattâ yakınlarını 20 tanıyamaz olur.

Genelde sebeplerine örnek olarak beyin şeker metabolizmasının bozulması, beyin dokularının kazandığı insülin direnci, beta-amlyoid birikimi ve kolinerjik defektler gösterilebilir. Alzheimer'ın başı veya ortalarında olan birçok kişi için, hastalığın bazı 25 belirtilerinin kötüleşmesini geciktirmek amacıyla tacrine (Cognex), donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon) ve galantamine (Razadyne, önceden Reminyl olarak bilinirdi) verilir. Orta ve şiddetli demans için memantine (Namenda) kullanılan bir başka ilaçtır. Doktorlar Vasküler demansta tansiyon, kolesterol ve şekeri kontrol altına alarak ve sigara kullanımını sonlandırarak ilave zararın önlenebileceğine 30 inanır.

Günümüzde hala Alzheimer ve Vasküler demansın sebep olduğu hasarı yavaşlatabilecek, önleyebilecek ve geriye döndürebilecek ilaçlar üzerinde çalışmaktadır. Bu arada, demans belirtileri göstermeyenler hafızalarını keskin 35 tutmaya çalışmalıdır. İlgili alanları ve hobiler geliştirmek, hem zihni hem de bedeni

uyaran aktiviteler yapmak önerilmektedir. Ayrıca fiziksel zindelik ve egzersiz de zihin sağlığı için önem taşımaktadır. Alkollü içecekleri sınırlandırmak da çok önemlidir, çünkü zamanla fazla içmek kalıcı beyin hasarına sebep olabilir.

5 Mevcut teknikte yer alan WO 1999/025363 no'lu, " Alzheimer tipi yaşlılık demansının tedavisi için aktif muhteviyatların kombinasyonu " başlıklı ve " A61K 31/645 " tasnif sınıflı buluş, aktif muhteviyatlar olarak, aşağıdakilerden oluşan farmasötik bir kompozisyon ile ilgilidir; 1-(2-naft-2-iletinil)-4-(3-triflorometilfenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridinden seçilen bir bileşik (a) ve formül (I)'deki bir bileşik, isteğe bağlı olarak da bunun farmasötik olarak kabul edilebilen tuzlarından biri formunda olanı 10 olup, söz konusu formüldeki, Y;-CH- veya-N-'dir; R1; hidrojen, halojen, bir CF3, (C3-C4) alkil veya (C1-C4) alkoksi grubudur, R2; hidrojen, halojen, hidroksil, CF3, (C3-C4) alkil veya (C1-C4 ) alkoksi grubudur, R3 ve R4'ün her biri; hidrojen veya (C1-C3) alkildir; X; (a) (C3-C6) alkil; (C3-C6) alkoksi; (C3-C7) karboksialkil; (C1-C4) alkoksikarbonil (C3-C6) alkil; (C3-C7) karboksilalkoksi veya (C1-C4) alkoksikarbonil 15 (C3-C6) alkoksi'dir; (b) (C3-C7) sikloalkil, (C3-C7) sikloalkiloksi, (C3-C7) sikloalkilmetil, (C3-C7) sikloalkilamino ve sikloheksenil'den seçilen bir radikal olup, bahsedilen radikal; halojen, hidroksi, (C1-C4) alkoksi, karboksi...

Yine, EP1289527B1 no'lu buluş, (+) -alfa- (2 , 3-dimetoksifenil) -1(2- (4-fluorofenil) etil) -4-piperidinmetanol veya ön- ilacının demans veya kognitif bozukluk tedavisinde 20 kullanılması ile ilgilidir.

Yine, EP1606277B1 no'lu, " İmidazol-4-il-etinil-piridin türevleri " başlıklı buluş, Tamamen veya kısmen metabotropik glutamat reseptörü 5'in aracılık ettiği bozuklukların, örn., akut, travmatik ve kronik dejeneratif sinir sistemi süreçleri, örn., Alzheimer hastalığı, senil demans, Parkinson hastalığı, Huntington chorea, 25 amyotrofik lateral skleroz ve multipl sklerozis, psikiyatrik hastalıklar, örn. şizofreni ve anksiyete, depresyon, ağrı ve uyuşturucu bağımlılığının tedavisi veya önlenmesine yönelik 4-[1-aril-imidazol-4-iletini1]-2-alkil-piridin ve 1-heteoaril-imidazol-4-iletinil]-2-alkil-piridin türevleri ve bunların farmasötik açıdan kabul gören tuzları.

Yine, EP1294382B1 no'lu ve " Nöroprotektif aktivitesi olan 7-hidroksiepiandrosteron " 30 başlıklı buluş, nöron hücreleri ölümüne karşı korunmak için belirli 7-hidroksi-steroid bileşiklerinin kullanılmasına ilişkindir ve bu nedenle bu bileşikler böyle durumların

tedavi ve önlenmesinde veya böyle durumların aşağıdaki sekellerinin tedavi ve önlenmesinde yararlıdırlar: Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, demans olmayan bilişsel bozulma, inme, beyin travması, omurilik hasarı ve periferik sinir hasarı, bu kullanım ayrıca bilişsel işlevi artırmak için de yararlıdır.

- 5 Sonuç olarak demans türevlerinin tedavisine yönelik bir kompozisyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

## 10 **Buluşun Amacı**

15 Tekniğin bilinen durumuna ait dezavantajları ortadan kaldırmak üzere buluşun bir amacı, asetilkolin salınımını desteklemekte, beta-amyloid birikimini baskılamakta ve kolin asetiltransferaz ekspresyonunu destekleyerek demans belirtilerini tedavi etmesidir.

Buluşun bir diğer amacı, beynin şeker metabolizmasını desteklemesidir.

Buluşun bir diğer amacı, serebrovasküler dolaşımı desteklemesidir.

20

Buluşun bir diğer amacı, gösterdiği nörotropin ekspresyonu artımı sayesinde beyin hücrelerinin yenilenmesini ve nöron yapısının korunmasını sağlamasıdır.

25 Yukarıdaki avantajları elde etmek üzere buluş, demans türevlerinin tedavisine yönelik, 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrol[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione, 5,6-tetrametil-3,4-metoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol, 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyon ve bu kompozisyonun üretimidir.

30

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, demans türevlerinin tedavisine yönelik oluşturulmuş bir kompozisyonudur.

5 Buluş konusu kompozisyon, asetilkolin salınımını desteklemekte, beta-amyloid birikimini baskılamakta ve kolin asetiltransferaz ekspresyonunu destekleyerek demans belirtilerini tedavi etmektedir.

10 İlgili kompozisyon, beynin şeker metabolizmasını desteklemekte ve serebrovasküler dolaşımı desteklemektedir. Gösterdiği nörotropin ekspresyonu artımı sayesinde beyin hücrelerinin yenilenmesini ve nöron yapısının korunmasını sağlar.

Buluş konusu kompozisyon 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrolo[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione, 5,6-tetrametil-3,4-methoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol, 15 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol ihtiva etmektedir.

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

% 16-43 oranında 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrolo[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione,  
20 % 46-28 oranında 5,6-tetrametil-3,4-methoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol,  
% 38-29 oranında 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol.

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

Söz konusu buluş aynı zamanda da söz konusu kompozisyonun; demans türevlerinin tedavisine yönelik kullanımı ve bu amaçla üretimini de kapsamaktadır.

**İSTEMLER**

1. Buluş, demans türevlerinin tedavisine yönelik, 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrolo[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione, 5,6-tetrametil-3,4-methoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol, 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir kompozisyonudur.  
5
- 10 2. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 16-43 oranında 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrolo[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione içermesidir.
- 15 3. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 46-28 oranında 5,6-tetrametil-3,4-methoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol içermesidir.
- 20 4. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 38-29 oranında 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol içermesidir.
- 25 5. Buluş, istem 1 ila 4'te bahsedilen; 2-[(4-fluoroetil)sülfonil]dihidropirrolo[5,6-a]pirazin-4(2H)-dione, 5,6-tetrametil-3,4-methoksibenzo[g]-1,3-benzopentaoksolo[5,6-vinilpiridinol, 5,6-trimetil-3,4-metilbenzo[g]-1,4-benzodioksolo[1,3-vinilpiridinol içeren gruptan seçilen birey ya da kombinasyonlar halinde elde edilen bileşimlerin; demans türevlerinin tedavisine yönelik oluşturulmuş kompozisyonun üretiminde kullanımındır.

**ÖZET****2-[(4-FLUOROETHYL)SULFONYL]DİHYDROPIRROLO[5,6-A]PYRAZİN-4(2H)-DİONE VE ANALOGLARININ DEMANS TÜREVLERİNİN TEDAVİSİNE YÖNELİK KULLANIMI**

5

Buluş, demans türevlerinin tedavisine yönelik bir kompozisyon ile ilgilidir.

Şekil yoktur.

10

15