

Tarifname

DOPAMİN 5 RESEPTÖR HASSASİYETİNİN ARTIMINA YÖNELİK, PRO-DOPAMİNERJİK NİTELİK SERGİLEYEN PİKRORETOSİD TÜREVLERİNİ HAİZ BİR KOMPOZİSYON

5

Teknik Alan

Buluş, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik oluşturulmuş bir kompozisyon ile ilgilidir.

10

Tekniğin Bilinen Durumu

Günümüzde biyokimyada reseptör veya almaç, birbiriyle kısmen örtüşen iki anlama karşılık gelir. Birinci anlamıyla reseptör, sinyal transdüksiyonunda yer alan bir proteindir, hücre dışındaki bir sinyali hücre içine taşır. Sinyalin bir biçimden başka bir biçime dönüşmesini sağlayan protein hücre dışında olabileceği gibi hücre içinde de olabilir. İkinci anlamıyla reseptör, hücre dışındaki bir protein veya taneciğin hücre içine girmek için hücre zarında bağlandığı bir moleküldür. Hücreye bağlanan şey, bir protein (örneğin kolera toksini), bir virüs (örneğin HIV) veya bir lipoprotein taneciği olabilir (örneğin LDL). Bu ikinci anlamıyla reseptör, genelde protein olmakla beraber bir karbonhidrat veya lipit de olabilir (örneğin, kolera toksini, GM1 adlı bir gangliozite bağlanır). Reseptörlerin yapısal aktivitesi bir ters agonistin bağlanması ile bloke olabilir. Yapısal etkinliğin artmasına neden olan mutasyonlar bazı kalıtsal hastalıkların nedenidirler, örneğin erken puberte (lüteinleştirici hormon reseptöründe mutasyonlar nedeniyle) ve hipertiroidizm (tiroid uyarıcı hormon reseptörlerinde mutasyonlar nedeniyle). Uyarıcılar dopamin reseptörlerine ters agonist olarak etki eder.

Dopamin (DA) ise, vücutta doğal olarak üretilen bir kimyasaldır. Beyinde, dopamin reseptörlerini aktive ederek nörotransmitter olarak görev yapar. Dopamin, ayrıca, hipotalamustan da salgılanır ve kana karışarak nörohormon görevi yapar. Nörohormon olarak görevi hipofizin ön lobundan prolaktin salgılanmasını baskılamaktır.

Mevcut teknikte yer alan, EP1366044B1 no'lu, " C07D 413/12" tasnif sınıflı ve "Dopamin D2 reseptörü ve serotonin geri-alım yeri için yüksek afinitesi olan 8-{4-[3-(5-floro-1 H-indol-3-il)propil]-1 -piperazinil}-2-metil-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-on metansülfonat" başlıklı buluş, formül (I)'in bir fenilpiperazin türevinin yeni mesilatına ilişkindir. Bu tuz, bu bileşiğin serbest bazı ile karşılaştırıldığında olumlu özelliklere sahip bulunmaktadır.

Yine, EP2501704B1 no'lu, " Oral-1 reseptör antagagonistleri olarak spiropiperidin bileşikleri" başlıklı buluş, ORL-1 reseptörü için yüksek antagonist etkiye sahip ve CNS'de yüksek in vivo ORL-1 reseptörü işgali olan bir 4',5'-dihidrospiropiperidin-4,7'-tiyeno[2,3-c]piran] bileşikleri familyasını sunmaktadır. İlaveten, bileşiklerin bir kısmı hERG kanal aktivitesi üzerinde seçicilikle, aynı zamanda diğer fizyolojik olarak önemli reseptörler (mesela mu, kappa ve delta opioidler, serotonin, ve dopamin reseptörleri) üzerinde yüksek seçicilikle belirlendiği gibi uygun bir kardiyotoksikoloji profiline sahiptir. Ayrıca, bu buluşun bileşiklerinin bir kısmı uygun biyofarmasötik ve farmakokinetik özelliklere (mesela çözünürlük, oral maruziyet, ve CNS geçirgenlik) sahiptir. Bu buluşun bileşiklerinin bir kısmı, uygun oral biyoyararlanımla sonuçlanan azaltılmış oksidatif metabolizma sergilemektedir. Birtakım bileşikler ayrıca hayvan modelleriyle bu buluşun bileşiklerinin migren tedavisi için yararlı olduğunu göstermiştir.

Yine, EP1969003B1 no'lu, " Yeni nörotrofik faktör proteininin kullanımları " başlıklı buluş, yeni bir nörotrofik faktör proteini olan MANF2'yi ve bunu şifreleyen bir genetik sekansı açıklar. Molekül, MANF2'ye bağımlı durumların tedavisi, profilaksi ve/veya tanısında faydalı bir dizi terapötik ve tanı aracının geliştirilmesinde faydalı olacaktır. Mevcut buluşa ait molekül ayrıca birincil ve merkezi nöronların, özellikle merkezi sinir sistemindeki dopaminerjik nöronların ve büyüme faktörü genlerinin faydalı bir efektörüdür.

Sonuç olarak, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik bir kompozisyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

Buluşun Amacı

Tekniğin bilinen durumuna ait dezavantajları ortadan kaldırmak üzere buluşun bir amacı, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımı sağlamasıdır.

5 Buluşun bir diğer amacı, monoaminoksidaz B baskılanması sağlamasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, feniletanolamin N-metiltransferaz baskılanması sağlamasıdır.

10 Yukarıdaki avantajları elde etmek üzere buluş, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik; 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester, 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir
15 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.

20

Buluşun Detaylı Açıklaması

Buluş, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik oluşturulmuş, pikroretosid türevlerini haiz bir kompozisyonudur. Söz konusu
25 kompozisyon; dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımı, monoaminoksidaz B baskılanması ve feniletanolamin N-metiltransferaz baskılanması sağlamaktadır.

Buluş konusu kompozisyon; 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester, 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester ihtiva etmektedir.
30

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

% 1-99 oranında 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester,

% 99-1 oranında 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester.

5

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

10 Söz konusu buluş aynı zamanda da söz konusu kompozisyonun; dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik kullanımı ve bu amaçla üretimini de kapsamaktadır.

İSTEMLER

1. Buluş, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik; 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester, 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester 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 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester içermesidir.
10
3. İstem 1'e uygun bir kompozisyon olup, özelliği, ağırlıkça % 99-1 oranında 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester içermesidir.
15
4. Buluş, istem 1 ila 3'te bahsedilen; 2,2-difloro-N-[(2R,4R)-4-dihidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)metil]-pikroretosid-etil-ester, 2,2-difloro-N-[(1R,2R)-2-hidroksi-1-(hidroksietil)-2-(4-aminofenil)etil]-pikroretosid-fenil-ester içeren gruptan seçilen birey ya da kombinasyonlar halinde elde edilen bileşimlerin; dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik kompozisyonun üretiminde kullanımındır.
20

ÖZET**DOPAMİN 5 RESEPTÖR HASSASİYETİNİN ARTIMINA YÖNELİK, PRO-DOPAMİNERJİK NİTELİK SERGİLEYEN PİKRORETOSİD TÜREVLERİNİ HAİZ
5 BİR KOMPOZİSYON**

Buluş, dopamin 5 reseptör hassasiyetinin artımına ve pro-dopaminerjik etkiye yönelik oluşturulmuş bir kompozisyon ile ilgilidir.

10 Şekil yoktur.

15