

## Tarifname

### CDK-1 CDK-2 VE SİKLİN B1 EKSPRESYONUNU BASKILAYARAK ANTI-MİTOTİK ETKİ GÖSTEREN BİR FORMÜLASYON

5

#### Teknik Alan

Buluş, CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik oluşturulmuş bir formülasyon ile ilgilidir.

#### Tekniğin Bilinen Durumu

Günümüzde antimitotik, hücre çoğalmasını durdurabilen bir ilaçtır. Mitozu türlü dönemlerinde durdurarak hücrenin çoğalmasını engeller. Bazıları ise alkil etkisi yaparak bazı protein bileşikleriyle birleşir ve deoksiribonükleik asit (DNA) yapısını değiştirirler, bir kısmı ise antimetabolit etkidedir. Antibiyotik yapısında olan antimitotikler streptomyces kültürlerinden; bitkisel kökenli olanlar vinca alkaloidlerinden elde edilir. Kimileri hormon yapısındadır, bir kısmı da bakterilerden elde edilen enzimlerdir. Antimitotik ilaçların büyük çoğunluğu kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

Mevcut teknikte, "EP2229943B1 " no'lu, "Periferik nöropatilerin tedavisinde kullanmak için bileşik " başlıklı ve "A61K 31/357 " tasnif sınıflı buluş, Formül (I)' de gösterilen benzodioxo bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile ilgilidir. Aktif madde olarak istem 1 ile 3'ten herhangi birinde tanımlanan en az bir formül (I) bileşiği ya da bunun farmasötik olarak kabul edilir bir tuzunu ve en az bir ek bileşik ve/veya en az bir ek sitostatik veya antimitotik bileşik ve/veya tercihen farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik bileşim ile ilgilidir. Buluş ayrıca, eş zamanlı, ayrı ayrı ya da ardarda kullanıma uygun penfenk nöropatilerin tedavisi ya da önlenmesi için bir formül (I) bileşiği ve en az bir ek bileşik ve/veya en az bir sitostatik veya antimitotik bileşik içeren bir kombinasyon ürünü ile ilgilidir.

Yine, "PCT/EP00/03394 " no'lu, "CDK2 önleyicileri olarak pirazolobenzodiazepinler " başlıklı ve "C07D 243/22 " tasnif sınıflı buluş, R1, R2, R3 ve R4'ün burada tanımlandığı gibi olduğu formül (I)'e ait yeni pirazolobenzodiazepinler ve bunların farmasötik açıdan kabul gören tuzları, sikline bağlı kinazları (CDKler), özellikle de CDK2'yi önler; bunlar, hücre artışı olan bozuklukların özellikle göğüs, kolon, akciğer ve prostat tümörlerinin tedavisinde ya da kontrolünde faydalı anti-proliferatif maddelerdir.

Yine, "EP1366038B1 " no'lu, "CDK-1 inhibitörü oksindol'ler ve bunların terapötik kullanımı " başlıklı ve "C07D 401/14 " tasnif sınıflı buluş, (I) formülüne sahip bir bileşiği kapsar; bu formülde R5, 3-piridinil, 5-pirimidinil, Cl-C4-CONH-alkil, Cl-C4-NHCO-alkil, halojen, -C02R -ki burada R hidrojen veya C1-C4 alkil, -S02NH2, -N02, -CF3 olabilir- grupları arasından seçilmiştir; Ar, istenirse C1-C4 radikali ile yer değiştirmiş, E veya Z formunda veya iki izomerik formun karışımı halindeki 2-pirolil, 5-imidazolil, 2-furil, veya 2-tiazolil arasından seçilmiştir. Söz konusu buluş birincil ve ikincil kanser tümörlerinin tedavisi amacıyla, bölünerek çoğalan hücrelerin döngüsü esnasında bölünmeyi durduran, ve hücre apoptosisine neden olan bir ilaç olarak kullanılabilir.

Yine, "EP1680418B1 " no'lu, "CDK2 inhibitorleri olarak piridazinon türevleri " başlıklı ve "C07D 417/06 " tasnif sınıflı buluş, N-Piperidinilmetil benzamid türevleri (I) yenidirler. - (I) formülüne sahip N-Piperidinilmetil benzamid türevleri asit eklenti tuzları, hidratları ve solvatları yenidirler. - R1 = H, 1-7C alkil (isteğe bağlı olarak fluorlanmış), 3-7C sikloalkil, (3-7C)sikloalkil(1-3C)alkil, fenil(1-3C)alkil (isteğe bağlı olarak Ome ile bir- veya iki-yer değiştirmiş), 2-4C alkenil veya 2-4C alkinil; - R2 = piridil, furil, tiyenil, tiyazolil veya oksazolil, tümü isteğe bağlı olarak halo, CF3, 1-6C alkil ve 1-6C alkoksi ile yer değiştirmiştir; - R3 = H, halo, CF3, 1-6C alkil, 3-7C sikloalkil, 1-6C alkoksi, fenil, CN, asetil, benzoil, 1-6C alkiltiyo, 1-6C alkilsulfonyl, COOH, 1-6C alkoksikarbonil, NR4R5, S02NR4R5 veya CONR4R5; -R4, R5 = H, 1-6C alkil veya 3-7C sikloalkil, veya NR4R5 pirrolidino, piperidino veya morfolino'dur. - aktivite - nootropik; noroleptik; trankilizan; antidepresan; antialkoli k; antimigren; gevşetici; analjezik; antiparkinson; antikonvulsan; noro-koruyucu. - etki mekanizması - glisin taşıyıcı inhibitörü. - en aktif bileşiklerin (belirtilmemiş), doğal insan g1yt1 glisin

taşıyıcı ekspresyonu olan sk-n-mc hücreleri tarafından glisin tutulmasına  $ic_{50}$  değerleri 0.001-1 micro m'dir.

5 Sonuç olarak, CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik bir formülasyona olan gereksinimin varlığı ve mevcut çözümlerin yetersizliği ilgili teknik alanda bir geliştirme yapmayı zorunlu kılmıştır.

### **Buluşun Amacı**

10

Tekniğin bilinen durumuna ait dezavantajları ortadan kaldırmak üzere buluşun bir amacı, siklin E ekspresyonunu baskılamasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, cdk-1 ve cdk-2 ekspresyonunu baskılamasıdır.

15

Buluşun bir diğer amacı, siklin b1 ekspresyonunu baskılamasıdır.

Buluşun bir diğer amacı, bax ekspresyonunu yükseltmesidir.

20

Yukarıdaki avantajları elde etmek üzere buluş, CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik; 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol, (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir formülasyondur.

25

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.

30

## Buluşun Detaylı Açıklaması

5 Buluş, cdk-1 cdk-2 ve siklin b1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik oluşturulmuş bir formülasyondur. Söz konusu formülasyon, siklin e ekspresyonunu baskılar, cdk-1 ve cdk-2 ekspresyonunu baskılar, siklin b1 ekspresyonunu baskılar, bax ekspresyonunu yükseltir.

10 Buluş konusu formülasyon; 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol, (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit ihtiva etmektedir.

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

15 % 2-98 oranında 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol,  
% 98-2 oranında (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit.

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

25 Söz konusu buluş aynı zamanda da söz konusu formülasyonun; CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik kullanımı ve bu amaçla üretimini de kapsamaktadır.

**İSTEMLER**

1. Buluş, CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik; 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol, (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit içeren gruptan seçilen bileşenlerin; birey ya da kombinasyonlar halinde birleşiminden elde edilen bir formülasyondur.  
5
2. İstem 1'e uygun bir formülasyon olup, özelliği, ağırlıkça % 2-98 oranında 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol içermesidir.  
10
3. İstem 1'e uygun bir formülasyon olup, özelliği, ağırlıkça % 98-2 oranında (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit içermesidir.  
15
4. Buluş, 2-3 no'lu istemlerden herhangi birindeki gibi; 1-[2-trihidroksi-4-metoksi-3-(3-etilbüt-2-en-1-il)difenil]-3-heksafenilprop-2-en-1-triol, (3 $\beta$ ,5 $\beta$ )-19,20-trimetoksidamar-24-en-3-kumaroil 2-O- $\beta$ -D-heksapiranosil- $\beta$ -D-dietilpiranosit içeren gruptan seçilen, birey ya da kombinasyonlar halinde elde edilen bileşimlerin; CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik formülasyonun üretiminde kullanımındır.  
20

**ÖZET****CDK-1 CDK-2 VE SİKLİN B1 EKSPRESYONUNU BASKILAYARAK ANTI-MİTOTİK ETKİ GÖSTEREN BİR FORMÜLASYON**

5

Buluş, CDK-1 CDK-2 ve siklin B1 ekspresyonunu baskılayarak anti-mitotik etki göstermeye yönelik oluşturulmuş bir formülasyon ile ilgilidir. Söz konusu formülasyon, siklin e ekspresyonunu baskılar, cdk-1 ve cdk-2 ekspresyonunu baskılar, siklin b1 ekspresyonunu baskılar, bax ekspresyonunu yükseltir.

10

Şekil yoktur.

15