

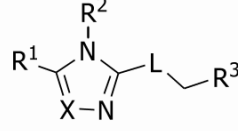
## ÖZET

### 5-LİPOKSİJENAZ AKTİVE EDİCİ PROTEİN (FLAP) İNHİBİTÖRLERİ

Buluş, lökotrien biyosentezini 5-lipoksijenaz aktive edici protein (FLAP) üzerinden inhibe ederek etki gösteren farklı kimyasal iskelet taşıyan bileşikler ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve/veya solvatları ile bu bileşiklerin insan veya hayvanlara yönelik anti-enflamatuvar tedavide kullanımları ile ilgilidir. Bu bileşikleri içeren farmasötik bileşimler; bronşiyal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alerjik rinit, sedef hastalığı, pruritis, artrit, ateroskleroz, kanser ve diğer lökotrien bağlantılı enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde endikedir.

## İSTEMLER

1. 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu:

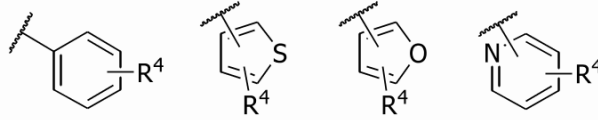


(I)

Her bir grup birbirinden farklı olabilecek şekilde

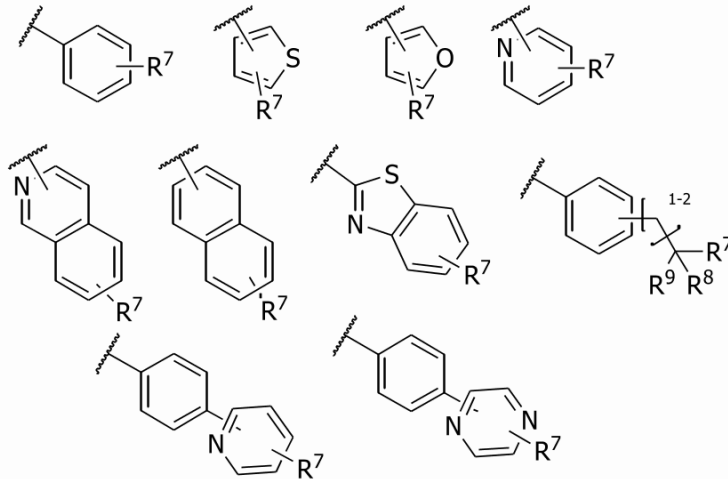
X = CH– veya =N– olmasına göre, sırasıyla, 1H-imidazol veya 1,2,4 triazol yapısında;

- 10 R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> grupları aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı R<sup>4</sup> fragmanlarının bağlı olduğu benzen, tiyofen, furan, veya piridin gibi aynı veya farklı aromatik grupları içermektedir;



L bağlayıcı grubu eter veya tiyoeter içermektedir;

- 15 R<sup>3</sup> grubu farklı pozisyonlardan bağlı benzen, piridin, pirimidin, piridazin, tiyofen, furan, kinolin, benzotiyazol, naftalen, p-fenilpiridin, metilen/etilenbenzen gibi farklı pozisyonlardan farklı yapıların bağlanabileceği aromatik grupları içermektedir;



$R^4$  grubu hidrojen, halojen,  $C_1$ - $C_3$  alkil, amino, nitro, hidroksi, eter  $-O(R^5)$ , tiyoeter  $-S(R^5)$ , amin  $-N(R^5)$   $R^6$ , asitler veya esterler  $COOR^5$   $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2$ ,  $-CF$ , amitler  $-CON(R^5)R^6$ ,  $-N(R^5)COCH_2R^6$ , sulfoksit  $-SO_2OR^5$  veya sulfonamit  $-SO_2N(R^5)R^6$  gruplarını içermektedir;

- 5  $R^5$  ve  $R^6$  grupları birbirleriyle aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı hidrojen,  $-C(R^7)(R^8)R^9$  veya  $-CH_2C(R^7)(R^8)R^9$  yapılarını içermektedir;

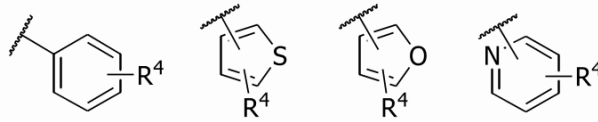
$R^7$  grubu hidrojen, halojen,  $C_1$ - $C_3$  alkil, amino, nitro, hidroksi,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2$ ,  $-CF$  gruplarını içermektedir;

- 10  $R^8$  ve  $R^9$  grupları birbirleriyle aynı veya farklı yapıların bağlı olduğu hidrojen, halojen,  $C_1$ - $C_3$  alkil, amino, nitro,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2$  gruplarını içermektedir.

2. İstem 1'e göre 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu olup, burada

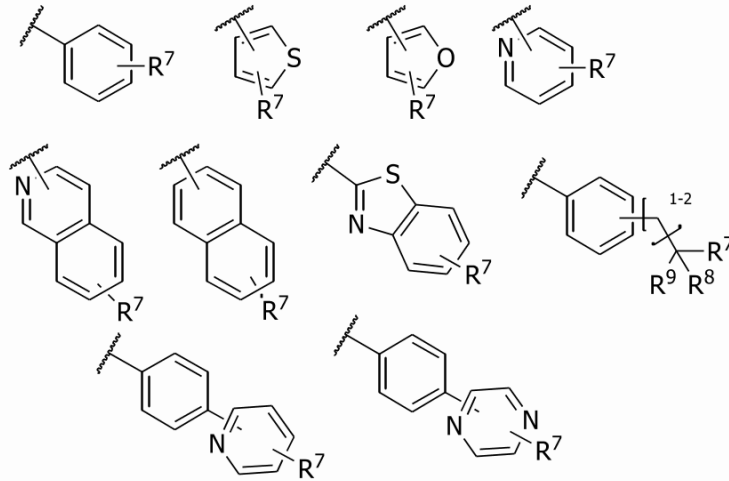
$X = CH-$ ,

- 15  $R^1$  ve  $R^2$  grupları aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı  $R^4$  fragmanlarının bağlı olduğu benzen, tiyofen, furan, veya piridin gibi aynı veya farklı aromatik grupları içermektedir;



L bağlayıcı grubu eter veya tiyoeter içermektedir;

- 20  $R^3$  grubu farklı pozisyonlardan bağlı benzen, piridin, pirimidin, piridazin, tiyofen, furan, kinolin, benzotiyazol, naftalen, p-fenilpiridin, metilen/etilenbenzen gibi farklı pozisyonlardan farklı yapıların bağlanabileceği aromatik grupları içermektedir;



R<sup>4</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, eter –O(R<sup>5</sup>), tiyoeter –S(R<sup>5</sup>), amin–N(R<sup>5</sup>) R<sup>6</sup>, asitler veya esterler COOR<sup>5</sup> –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub>, –CF, amitler –CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, –N(R<sup>5</sup>)COCH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, sulfoksit –SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup> veya sulfonamit –SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> gruplarını içermektedir;

R<sup>5</sup> ve R<sup>6</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı hidrojen, –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> veya –CH<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> yapılarını içermektedir;

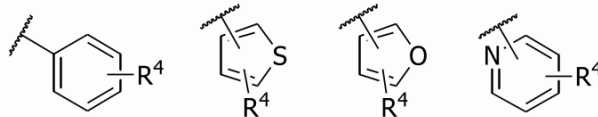
R<sup>7</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub>, –CF gruplarını içermektedir;

R<sup>8</sup> ve R<sup>9</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı yapıların bağlı olduğu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub> gruplarını içermektedir.

**3.** İstem 1'e göre 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu olup, burada

X = N–,

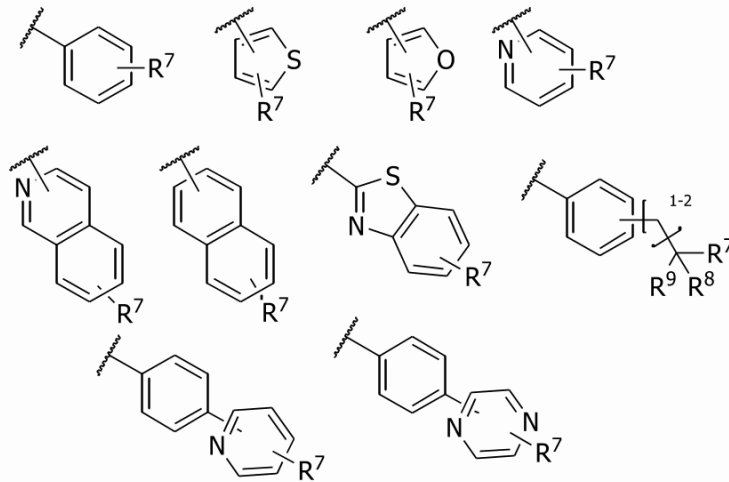
R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> grupları aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı R<sup>4</sup> fragmanlarının bağlı olduğu benzen, tiyofen, furan, veya piridin gibi aynı veya farklı aromatik grupları içermektedir;



L bağlayıcı grubu eter veya tiyoeter içermektedir;

R<sup>3</sup> grubu farklı pozisyonlardan bağlı benzen, piridin, pirimidin, piridazin, tiyofen, furan, kinolin, benzotiyazol, naftalen, p-fenilpiridin, metilen/etilenbenzen gibi

farklı pozisyonlardan farklı yapıların bağlanabileceği aromatik grupları içermektedir;



5 R<sup>4</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, eter -O(R<sup>5</sup>), tiyoeter -S(R<sup>5</sup>), amin-N(R<sup>5</sup>) R<sup>6</sup>, asitler veya esterler COOR<sup>5</sup> -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CF, amitler -CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)COCH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, sulfoksit -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup> veya sulfonamit -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> gruplarını içermektedir;

R<sup>5</sup> ve R<sup>6</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı hidrojen,  $-C(R^7)(R^8)R^9$  veya  $-CH_2C(R^7)(R^8)R^9$  yapılarını içermektedir;

10 R<sup>7</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>,  
-CF gruplarını içermektedir;

R<sup>8</sup> ve R<sup>9</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı yapıların bağlı olduğu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub> gruplarını içermektedir.

15 **4.** İstem 1 veya 3'e göre 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu olup, burada Formül I bileşiği;

2-(((5-(2-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin,

2-(((5-(2-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,

2-(((5-(2-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,

20 2-(((5-(3-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin,

2-(((5-(3-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,

2-(((5-(3-metoksifenil)-4-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,

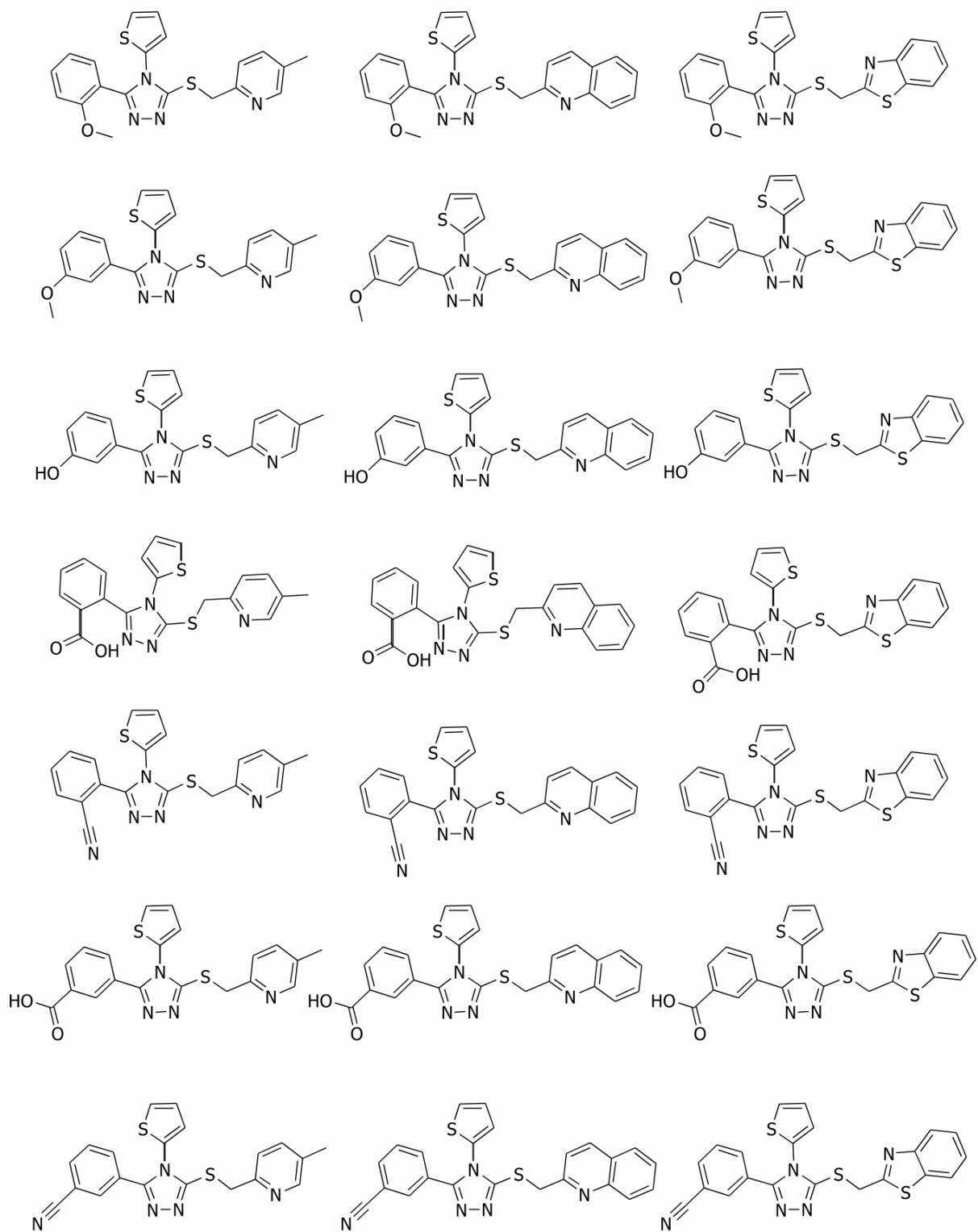
- 3-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 3-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 3-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 2-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 5 2-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 2-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 2-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 2-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 2-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 10 3-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 3-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 3-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzoik asit,
- 3-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 3-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 15 3-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)benzonitril,
- 2-(5-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 2-(5-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 2-(5-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-4-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)fenol,
- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin,
- 20 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,
- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)oksi)metil)benzo[d]tiyazol,
- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)oksi)metil)-5-metilpiridin,
- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)oksi)metil)kinolin,

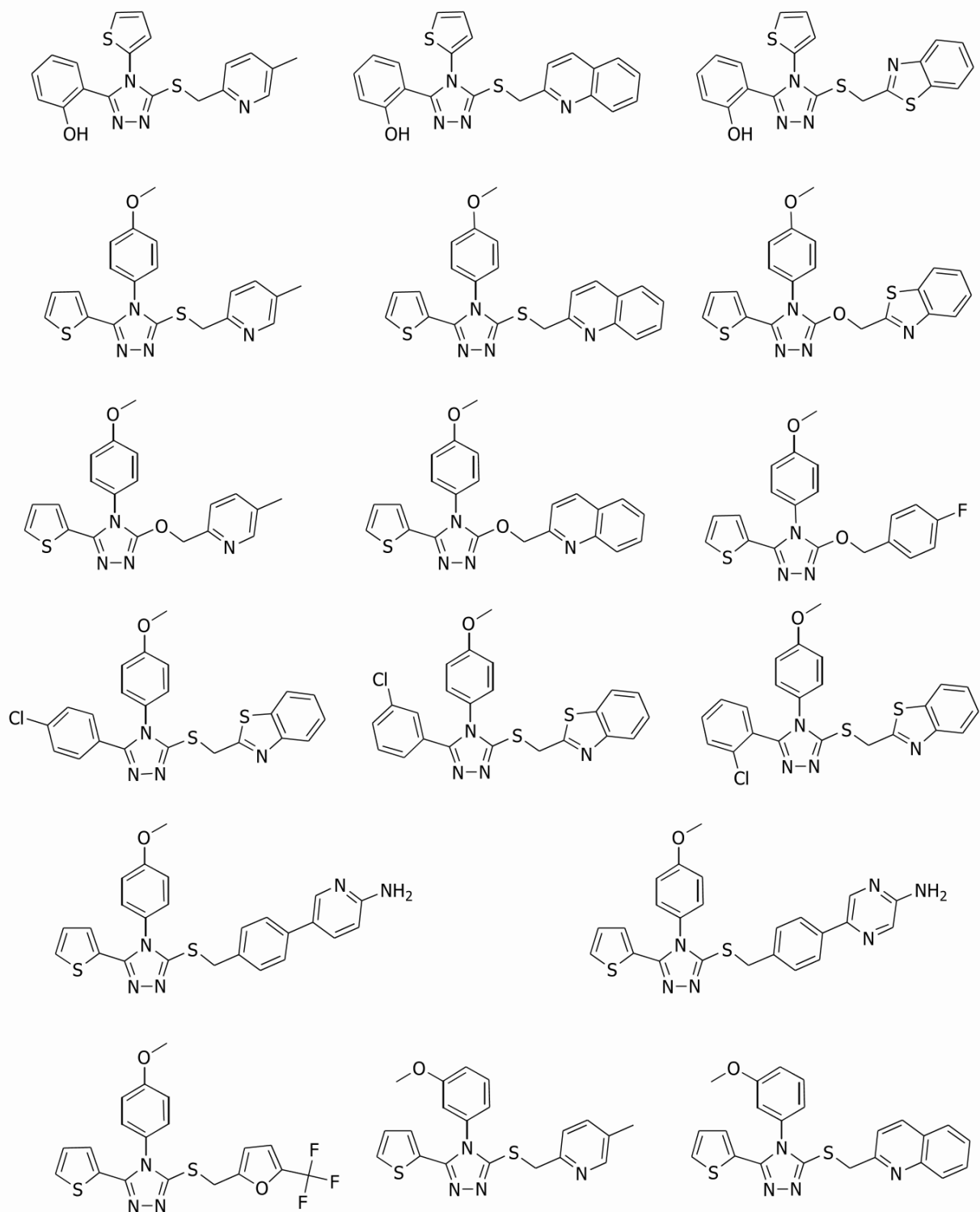
- 3-((4-florobenzil)oksi)-4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol,
- 2-(((5-(4-klorofenil)-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,
- 2-(((5-(3-klorofenil)-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,
- 2-(((5-(2-klorofenil)-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,
- 5 5-(4-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)fenil)piridin-2-amin,
- 5-(4-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)fenil)pirazin-2-amin,
- 4-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol,
- 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin,
- 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,
- 10 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,
- 4-(3-metoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol,
- 3-((4-florobenzil)tiyo)-4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol,
- 5-(4-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)fenil)piridin-2-amin,
- 5-(4-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)fenil)pirazin-2-amin,
- 15 2-(((4-(4-(diflorometoksi)fenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin,
- 2-(((4-(4-(diflorometoksi)fenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,
- 2-(((4-(4-(diflorometoksi)fenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,
- 4-(4-(diflorometoksi)fenil)-3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol,
- 20 5-metil-2-(((5-(tiyofen-2-il)-4-(4-(triflorometoksi)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)piridin,
- 2-(((5-(tiyofen-2-il)-4-(4-(triflorometoksi)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,
- 2-(((5-(tiyofen-2-il)-4-(4-(triflorometoksi)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,

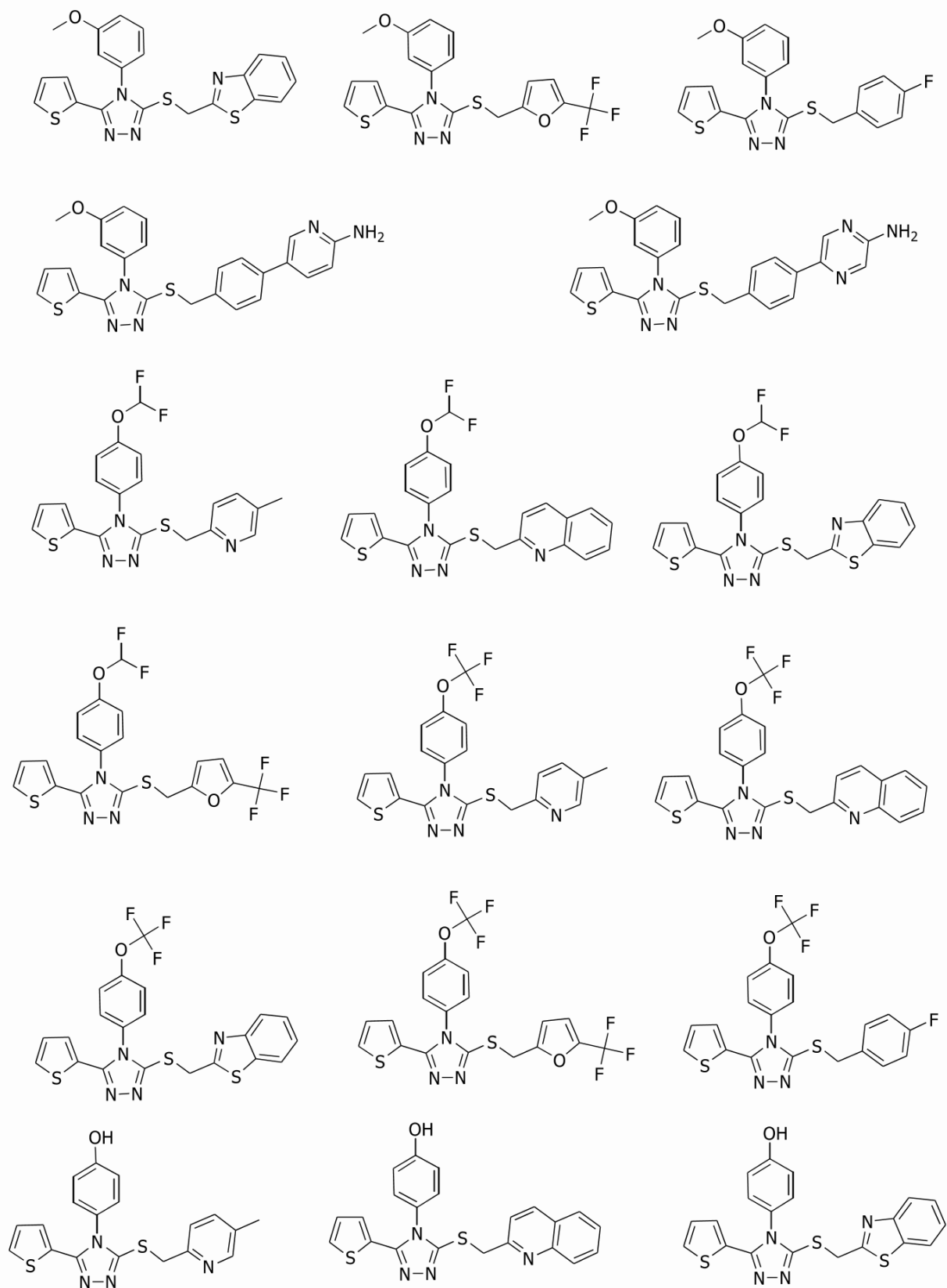
- 3-(tiyofen-2-il)-4-(4-(triflorometoksi)fenil)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*1,2,4-triazol,
- 3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4-(4-(triflorometoksi)fenil)-4*H*1,2,4-triazol,
- 4-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)fenol,
- 5 4-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)fenol,
- 4-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)fenol,
- 4-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)fenol,
- 4-(3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)fenol,
- 4-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 10 4-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzensülfonik asit,
- 15 4-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzensülfonik asit,
- 4-(3-((4-(6-aminopiridin-3-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-((4-(5-aminopirazin-2-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 4-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzensülfonik asit,
- 4-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4*H*1,2,4-triazol-4-
- 20 il)benzensülfonik asit,
- 4-(3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-4-il)benzensülfonik asit,
- 5-metil-2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)piridin,
- 2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin,
- 2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4*H*1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol,

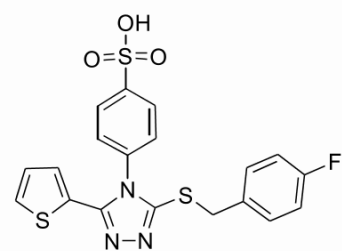
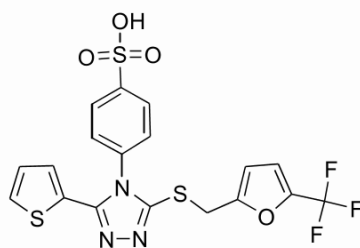
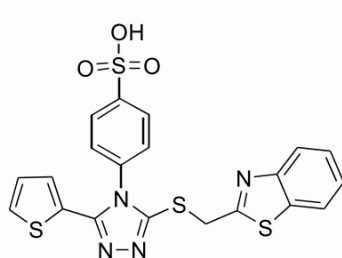
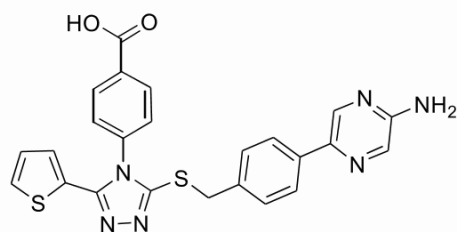
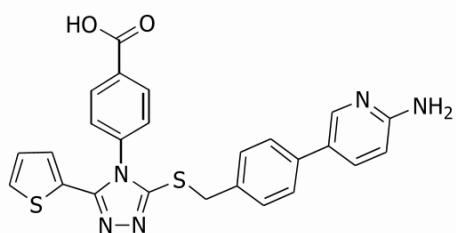
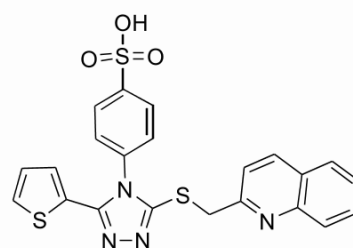
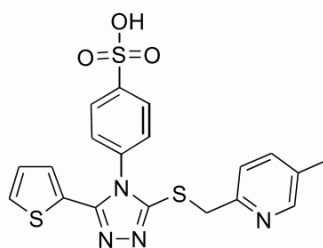
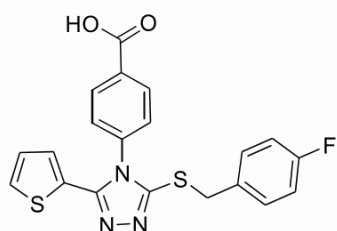
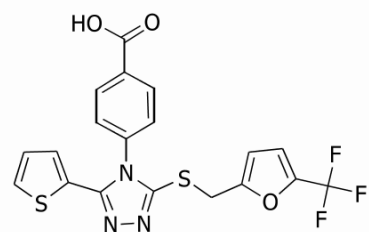
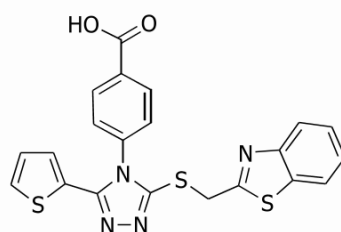
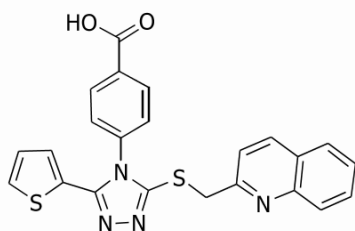
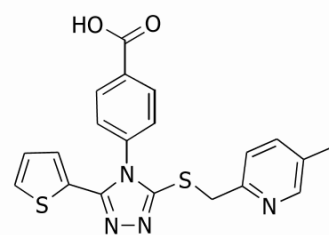
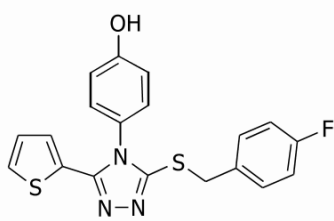
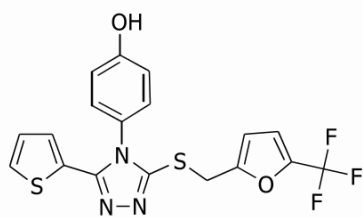
- 4-(4-nitrofenil)-3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol,
- 4-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 4-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 4-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 5 4-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 3-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 10 3-(3-((4-(6-aminopiridin-3-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-((4-(5-aminopirazin-2-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit,
- 3-(3-(((5-metilpiridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 3-(3-((kinolin-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 15 3-(3-((benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 3-(3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(triflorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 3-(3-((4-florobenzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril,
- 3-(3-((4-(6-aminopiridin-3-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril, veya
- 3-(3-((4-(5-aminopirazin-2-il)benzil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzonitril
- 20 bileşigidir.

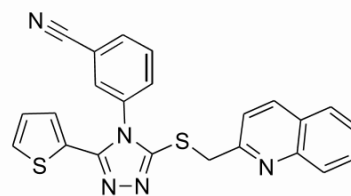
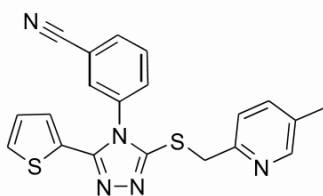
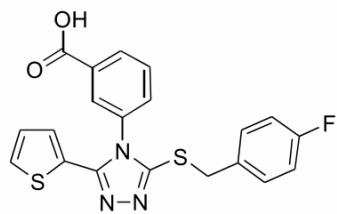
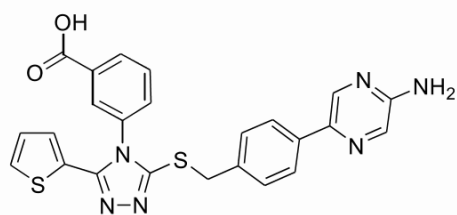
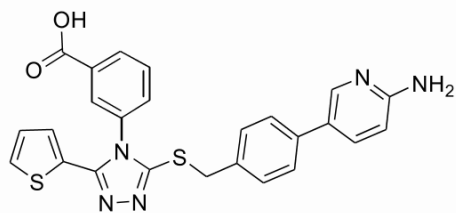
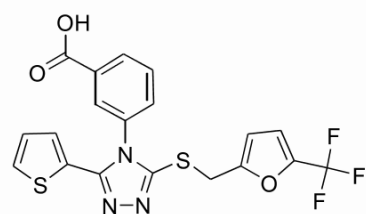
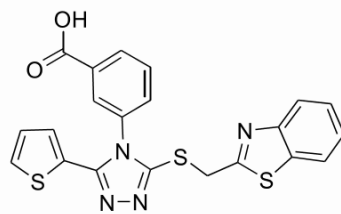
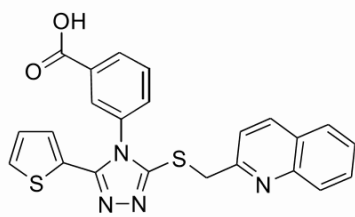
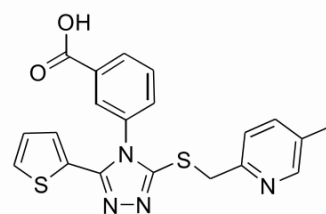
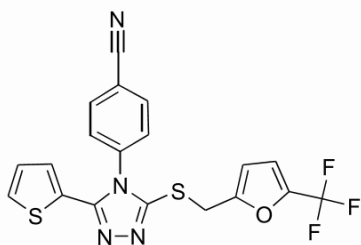
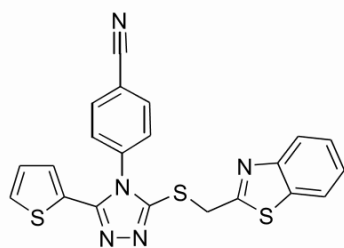
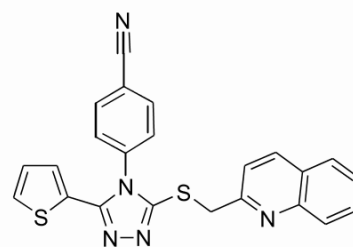
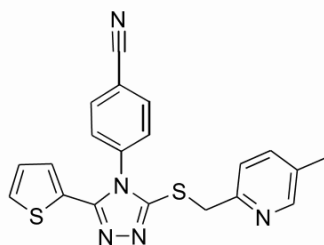
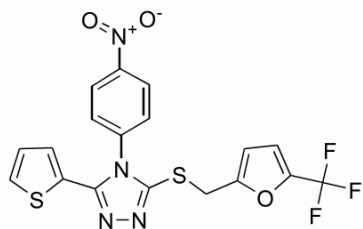
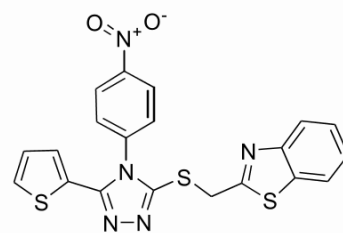
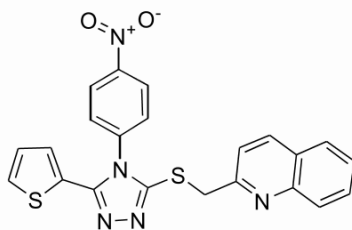
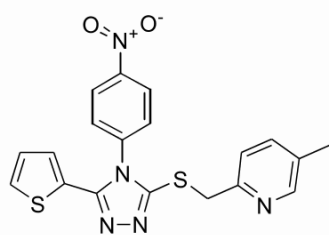
**5.** İstem 1 veya 3'e göre 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu olup, burada Formül I bileşiği aşağıdaki gruptan seçilen bir bileşiktir:

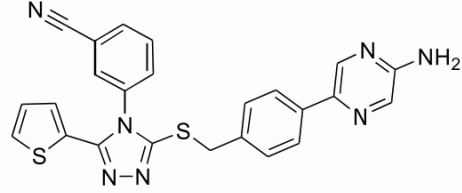
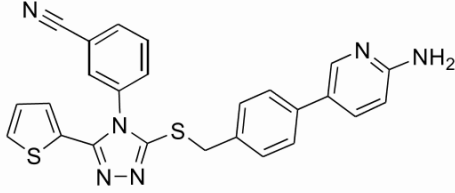
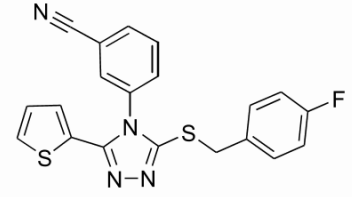
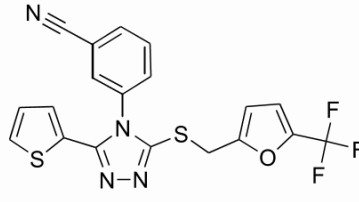
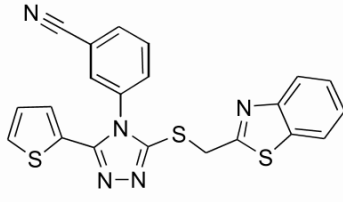












6. Lökotrien-bağlantılı rahatsızlıkların tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
7. Solunum hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar veya kanser tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
8. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım içeren gruptan seçilen solunum hastalıklarının tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
9. İnme, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz içeren gruptan seçilen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
- 10 10. Majör istenmeyen kardiyak olay, rinit, pruritus, kaşıntı, rinore, aksırma içeren gruptan seçilen alerjik hastalıkların tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
11. Multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus içeren gruptan seçilen otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
12. Prostat kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, hepatosellüler kanser içeren gruptan seçilen kanser tedavisinde kullanım için İstem 1-5'in herhangi birine göre en az bir bileşik.
13. Önceki istemlerden herhangi birine göre en az bir bileşiği içeren farmasötik bileşim.

## TARİFNAME

### 5-LİPOKSİJENAZ AKTİVE EDİCİ PROTEİN (FLAP) İNHİBİTÖRLERİ

#### Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan

5 Buluş, lökotrien (LT) biyosentezini 5-lipoksijenaz aktive edici protein (FLAP) üzerinden inhibe ederek etki gösteren farklı kimyasal iskelet taşıyan bileşikler ve/veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve/veya solvatları ile bu bileşiklerin insan veya hayvanlara yönelik anti-enflamatuvar tedavilerde kullanımları ile ilgilidir.

#### 10 Buluşla İlgili Tekniğin Bilinen Durumu (Önceki Teknik)

LT'lerin; romatoid artrit, sedef ve barsak rahatsızlıkları gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ile bronkokonstrüksiyon, havayolu ödemi ve mukus sekresyonunu arttırması sebebiyle buna eşlik eden solunum yolu hastalıkları (astım), kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz), alerji, otoimmün hastalıklar ve belirli kanser türlerinde (prostat kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, hepatosellüler kanser) önemli rolleri olduğu bilinmektedir.

LT'ler araşidonik asitten (AA) oluşan enflamatuvar mediyatörlerin bir sınıfını oluşturmaktadır. Enflamatuvar uyarının oluşmasıyla birlikte sitozolik fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin (cPLA<sub>2</sub>) aracılığıyla 5-lipoksijenaz (5-LO) enzimi aktif hale geçer. Uyarı sonucu membrandan salınan AA, 5-LO aracılığıyla 5-hidroperoksieikozatetraenoik asite (5-HPETE) dönüştürülür ve LT biyosentezi başlar. Ardından yine 5-LO aracılığıyla 5-HPETE'den lökotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) oluşumu gerçekleşir.

Dayanıksız bir epoksit türevi olan LTA<sub>4</sub> bileşiği üzerinden LT biyosentezi iki ana yolak ile ilerler. Birincil yolak LTA<sub>4</sub> hidrolaz enzimi üzerinden ilerler ve lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) oluşur. İkincil yolakta ise oluşan lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>), glutamilttransferaz enzimi ile lökotrien D<sub>4</sub>'e (LTD<sub>4</sub>) ve LTD<sub>4</sub> de, dipeptitaz enzimi ile lökotrien E<sub>4</sub>'e (LTE<sub>4</sub>) dönüşür. Lökotrienlerin sınıflarına olan afinitesine göre etki etmiş oldukları LT reseptörleri; B lökotrien reseptörü (BLT) ve sisteinil lökotrien reseptörü (CysLTR) olmak üzere iki farklı sınıfa ayrılır.

Birincil yolakta yer alan LTB<sub>4</sub>; nötrofiller, dendritik hücreler ve T-hücreleri gibi bazı lökositlerin üzerinde etki göstermektedir. LTB<sub>4</sub> üretiminin kronik olarak artması durumunda; romatoid artrit, sedef ve barsak rahatsızlıkları gibi hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. BLT, kendi içinde iki alt grup olarak sınıflandırılmaktadır. B lökotrien reseptör 1 (BLT1), LTB<sub>4</sub> için yüksek afinite göstererek kemoatraktan ve proenflamatuvar etkiye aracılık eder. B lökotrien reseptör 2

(BLT2), LTB<sub>4</sub> için daha düşük afiniteye sahiptir ve diğer LO ürünlerine de bağlanır. Ancak BLT2 reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonları hakkında yeterli bilgi mevcut değildir.

İkincil yolla yer alan LTC<sub>4</sub> ise postkapiller venüller üzerinde damar geçirgenliğini arttırmaktadır. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>, yapılarında sistein aminoasidi taşıdıkları için cysLT'ler, olarak adlandırılırlar. Sistein aminoasidi ile beraber glisin ve glutamin aminoasitlerini üzerinde barındıran LTC<sub>4</sub>, yolağın devamında aminoasitlerin hidrolizi sonucu LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>'e dönüşmektedir. Hastalık durumunda bu maddelerinin üretiminin durdurulmasıyla ise; bronkokonstrüksiyon, havayolu ödemi ve mukus sekresyonundaki artışın kontrol altına alınması sağlanabilmektedir. Bu etkiler nedeniyle bu gruptaki LT'lerin üretimini baskılayan kimyasal bileşiklerin astım tedavisinde etken madde olarak kullanılmaları mümkündür.

CysLT reseptörleri de iki alt grupta incelenmektedir. Sisteinil lökotrien reseptör 1 (CysLT1); bronş daralması, mukus sekresyonu ve ödem oluşumuna aracılık eder. Selektif CysLT1 antagonistleri astım tedavisi için kullanılmaktadır. Sisteinil lökotrien reseptör 2 (CysLT2) ise bronş daralmasına katkıda bulunmaz; ancak enflamasyon, damar geçirgenliğinin artışı ve doku fibrozuna eşlik eder.

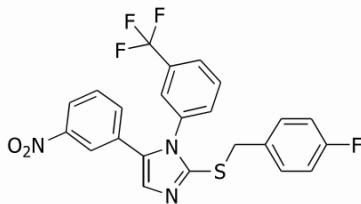
LT'ler, başta astım olmak üzere romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis, alerjik rinit gibi çeşitli enflamatuvar ve alerjik reaksiyonlarda rol oynayan, bunun yanında ateroskleroz ve çeşitli kanser türleriyle de ilişkilendirilen lipid mediyatörlerdir. LTB<sub>4</sub>; nötrofil, makrofaj ve eozinofiller için etkili bir kemotaktik ajandır ve lökositlerin enflamasyon bölgesine göçüne sebep olur. Nötrofillerin aktivasyonu ile salınan enzimler ve süperoksit oluşumu, nötrofillerin degranülasyonuna neden olur. Bu da lökositlerin damar endoteline yapışmalarını ve doku içine sızmalarını artırır. Bunların yanında LTB<sub>4</sub>, makrofajlardan ve lenfositlerden proenflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak, immün reaksiyonlarda önemli rol oynar. Sisteinil LT'ler ise; düz kas kasılmalarını, mukus salgılanmasını, plazma ekstrasvazasyonunu, vazokonstriksiyonu, eozinofil toplanmasını ve fibrozit proliferasyonunu indükler ve ayrıca damar geçirgenliğinde artırıcı etkiye ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Sisteinil LT'lerin astım reaksiyonlarında ve immün cevapların düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları da bilinmektedir.

Son dönemde araştırmacılar LT biyosentezini durdurmak üzere, doğrudan LT oluşumunu önleyen enzim inhibitörleri veya oluşan LT'lerin reseptöre bağlanmasını engelleyen reseptör antagonistleri üzerinde çalışmaktadır. LT biyosentezinin tamamen inhibe edilmesi, doğrudan 5-LO enziminin veya FLAP'ın aktif bölgesine bağlanan inhibitörlerle gerçekleştirmektedir. Bu sayede; LTB<sub>4</sub> ve cysLT'lerin sentezinin eşzamanlı olarak inhibisyonu gerçekleşmektedir.

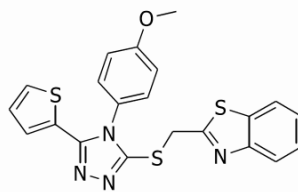
Lökotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) hidrolaz veya Lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) sentaz enzimlerinin inhibe edilmesi sırasıyla LTB<sub>4</sub> ve sisteinil LT üretiminin selektif olarak baskılanmasını sağlayabilmektedir. Reseptör antagonistleri ise; spesifik olarak BLT veya cysLT reseptörlerine özgüdür. Önceden belirtildiği üzere 5-LO'nun tedaviye sunulan sadece bir inhibitörü (zileuton) varken, FLAP inhibitörü olarak piyasaya çıkan bir ilaç etken maddesi bulunmamaktadır. Bununla birlikte dünyada klinik çalışmalarda olan az sayıda orijinal bileşik yer almaktadır.

Tekniğin bilinen durumunda (US2012/0277226A1, US 8,420,655B2, US 2007/0123522A1, US 2007/0219206A1, US 2007/0225285A1) çok sayıda FLAP inhibitörü yer almaktadır. Tümü FLAP'ı hedef alarak LT sentezini inhibe eden MK-886, BAY X1005 ve MK-591 gibi ilk adaylar; faz I ve II çalışmalarına tabi tutulmuş olup, alerjik astım deneylerinde klinik yararlar göstermektedir. Bununla birlikte, indol-tipi FLAP inhibitörü MK-886'nın yapısını esas alan ve küçük yapısal değişikliklerle yeni geliştirilen FLAP antagonistlerinin (AM803 (GSK2190915), AM643 ve AM103 (GSK2190914) vb.), enflamatuvar hastalıklarının prelinik çalışmalarında ve astımdan muzdarip olan hastalar ile yapılan faz II deneylerinde etkili olduğu ortaya konulmuştur ve bu bileşikler, hâlihazırda ileri klinik araştırmalara tabi tutulmaktadır. Yine, henüz yapısı açıklanmamış olan AZD5718 bileşiği klinik çalışmalarda yer almaktadır (NCT03400488).

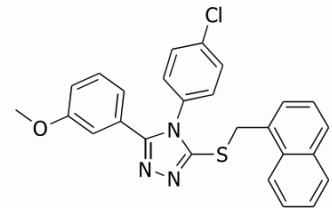
Bu doğrultuda geliştirilmeye aday yeni FLAP inhibitörlerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiş bir sanal tarama çalışması sonucu elde edilen ve aktivitesi biyolojik deneylerle kanıtlanmış imidazol ve triazol yapısındaki A, B ve C moleküllerinden hareketle, (Rüçhan No: TR2020/02257) yeni potent bileşiklerin eldesi yoluyla ortaya çıkan söz konusu buluş; sellüler LT biyosentezinde güçlü etki gösteren FLAP inhibitörleri ve bu inhibitörlerin anti-enflamatuvar tedavilerde kullanımı ile ilgilidir.



A



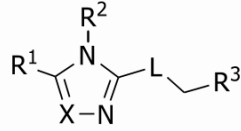
B



C

## Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Mevcut buluş 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu olmak üzere:

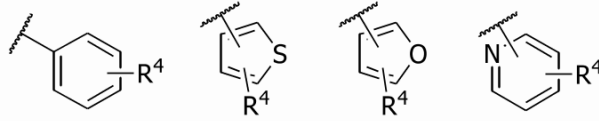


(I)

Her bir grup birbirinden farklı olabilecek şekilde

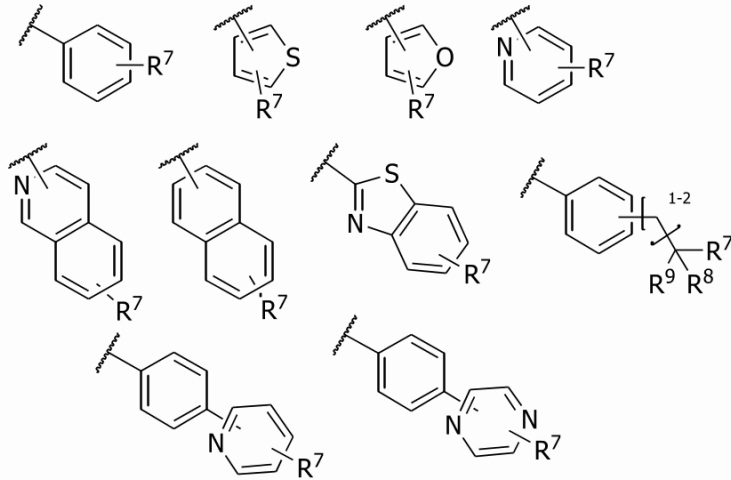
X =CH– veya =N– olmasına göre, sırasıyla, 1H-imidazol veya 1,2,4 triazol yapısında;

- 5 R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> grupları aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı R<sup>4</sup> fragmanlarının bağlı olduğu benzen, tiyofen, furan, veya piridin gibi aynı veya farklı aromatik grupları içermektedir;



L bağlayıcı grubu eter veya tiyoeter içermektedir;

- 10 R<sup>3</sup> grubu farklı pozisyonlardan bağlı benzen, piridin, pirimidin, piridazin, tiyofen, furan, kinolin, benzotiyazol, naftalen, p-fenilpiridin, metilen/etilenbenzen gibi farklı pozisyonlardan farklı yapıların bağlanabileceği aromatik grupları içermektedir;



- 15 R<sup>4</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, eter –O(R<sup>5</sup>), tiyoeter –S(R<sup>5</sup>), amin–N(R<sup>5</sup>) R<sup>6</sup>, asitler veya esterler COOR<sup>5</sup> –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub>, –CF, amitler –CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, –N(R<sup>5</sup>)COCH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, sulfoksit –SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup> veya sulfonamit –SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> gruplarını içermektedir;

R<sup>5</sup> ve R<sup>6</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı hidrojen, –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> veya –CH<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> yapılarını içermektedir;

- 20 R<sup>7</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub>, –CF gruplarını içermektedir;

R<sup>8</sup> ve R<sup>9</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı yapıların bağlı olduğu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, –CN, –CF<sub>3</sub>, –CF<sub>2</sub> gruplarını içermektedir.

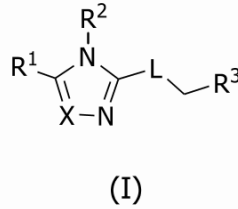
Buluşun amacı, sellüler LT biyosentezinde güçlü etki gösteren inhibitör bileşikler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım benzeri solunum hastalıkları, inme, MI, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, majör istenmeyen kardiyak olay, rinit, kaşıntı, rinore, aksırma benzeri alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, prostat kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, hepatosellüler kanser gibi kanser grubundan seçilen LT biyosentez inhibisyonuna yanıt veren rahatsızlıkların tedavisi ve/veya önlenmesinde insan veya hayvanlara yönelik bileşikler ve bu bileşikleri içeren ilaçlar sağlamaktır.

## 10 **Buluşu Açıklayan Şekillerin Tanımları**

**Şekil 1:** Ca<sup>2+</sup>-iyonofor A23187 (2,5 µM) ile stimüle edilen insan nötrofillerinde test edilen bileşiklerin 10 µM'da ve 1 µM'da deney sonrası kalan 5-LO aktivite yüzdeleri.

### **Buluşun Ayrıntılı Açıklaması**

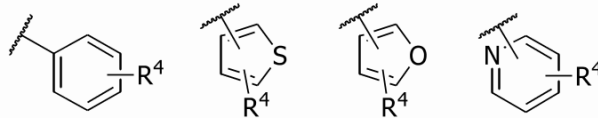
15 Mevcut buluş 5-lipoksijenaz aktive edici protein inhibitörü olarak kullanım için aşağıda Formül I'de gösterilen bileşiklerden en az biri ve/veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzu ve/veya solvatu:



20 Her bir grup birbirinden farklı olabilecek şekilde

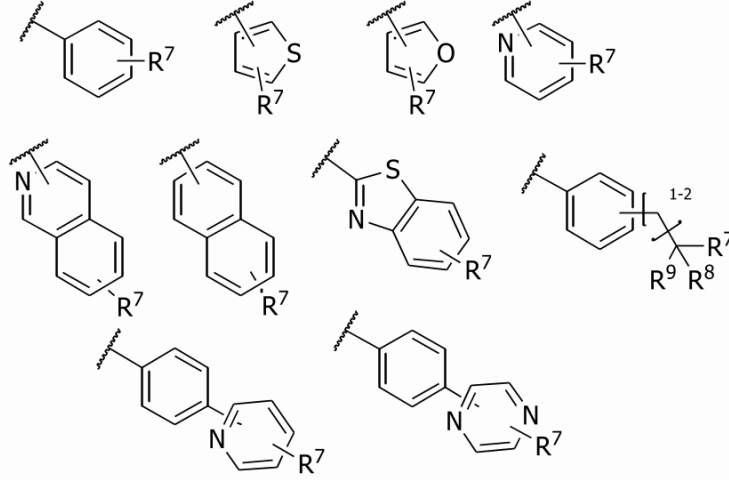
X =CH– veya =N– olmasına göre, sırasıyla, 1H-imidazol veya 1,2,4 triazol yapısında;

R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> grupları aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı R<sup>4</sup> fragmanlarının bağlı olduğu benzen, tiyofen, furan, veya piridin gibi aynı veya farklı aromatik grupları içermektedir;



L bağlayıcı grubu eter veya tiyoeter içermektedir;

R<sup>3</sup> grubu farklı pozisyonlardan bağlı benzen, piridin, pirimidin, piridazin, tiyofen, furan, kinolin, benzotiyazol, naftalen, p-fenilpiridin, metilen/etilenbenzen gibi farklı pozisyonlardan farklı yapıların bağlanabileceği aromatik grupları içermektedir;



- 5 R<sup>4</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, eter -O(R<sup>5</sup>), tiyoeter -S(R<sup>5</sup>), amin-N(R<sup>5</sup>) R<sup>6</sup>, asitler veya esterler COOR<sup>5</sup> -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CF, amitler -CON(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)COCH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, sulfoksit -SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup> veya sulfonamit -SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> gruplarını içermektedir;

- 10 R<sup>5</sup> ve R<sup>6</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı konumlardan aynı veya farklı hidrojen, -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> veya -CH<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> yapılarını içermektedir;

R<sup>7</sup> grubu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, hidroksi, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CF gruplarını içermektedir;

R<sup>8</sup> ve R<sup>9</sup> grupları birbirleriyle aynı veya farklı yapıların bağlı olduğu hidrojen, halojen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, amino, nitro, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub> gruplarını içermektedir.

- 15 Mevcut buluşta, FLAP inhibisyonuna yönelik sentezlenen bileşikler üzerinde *in vitro* çalışmalar sonucunda FLAP ve/veya doğrudan 5-lipoksijenaz (5-LO) ile etkileşime girerek sellüler LT biyosentezini inhibe etmiştir ve yeni LT biyosentez inhibitörleri geliştirilmiştir. Örnek FLAP inhibitörü bileşikler şunlardır:

- 20
- 2-(((5-(4-klorofenil)-4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol (Bileşik No: 9af);
  - 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)oksi)metil)benzo[d]tiyazol (Bileşik No: 10af);
  - 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)oksi)metil)kinolin (Bileşik No: 10ag);

- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin (Bileşik No: 11ag);
- 2-(((4-(4-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin (Bileşik No: 11ah);
- 5 • 4-(4-metoksifenil)-3-(tiyofen-2-il)-5-(((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol (Bileşik No: 11ai);
- 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol (Bileşik No: 11bf);
- 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin (Bileşik No: 11bg);
- 10 • 2-(((4-(3-metoksifenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)-5-metilpiridin (Bileşik No: 11bh);
- 4-(3-((benzo[d]thiazol-2-ilmetil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit (Bileşik No: 11cf);
- 15 • 4-(3-(((5-metilpyridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit (Bileşik No: 11ch);
- 3-(3-(((5-metilpyridin-2-il)metil)tiyo)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoik asit (Bileşik No: 11dh);
- 2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)benzo[d]tiyazol (Bileşik No: 11ef);
- 20 • 2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)kinolin (Bileşik No: 11eg);
- 5-metil-2-(((4-(4-nitrofenil)-5-(tiyofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)metil)piridin (Bileşik No: 11eh);

25 Burada bildirilen bileşikler bilinen organik sentez yöntemleriyle deneyimli bir uygulayıcı tarafından hazırlanabilmektedir. Ek olarak, burada bildirilen sentetik süreçler mevcut buluşta yer alan bileşiklerin elde edilmesini mümkün kılmaktadır. Aşağıda yer alan şemada bildirilen basamaklar kullanılarak mevcut buluştaki bileşikler hazırlanabilir.

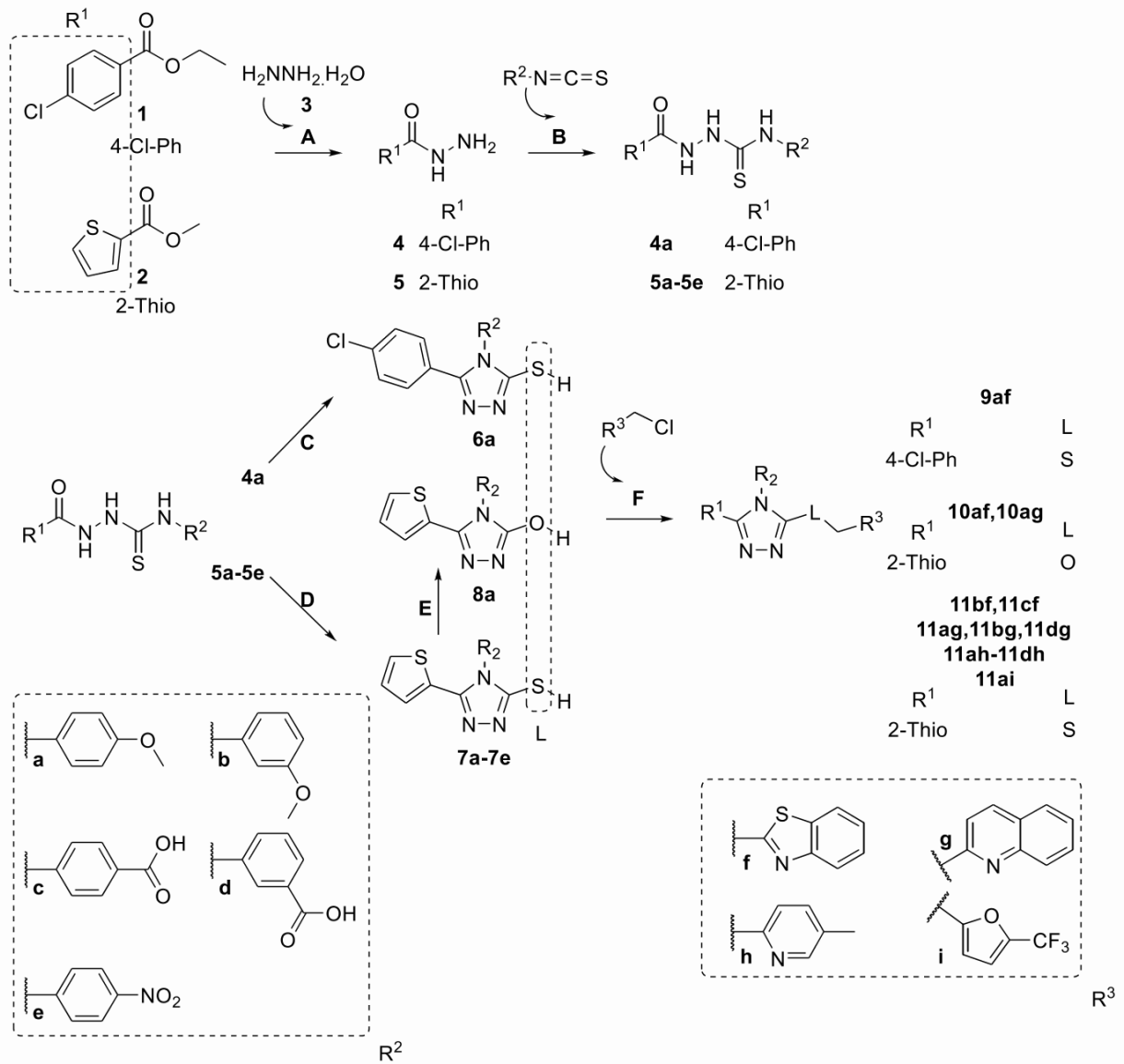
Özet olarak, ester fonksiyonel grubuna sahip bileşiklerden (**1** veya **2**) hareketle hidrazin hidrat (**3**) eşliğinde hidrazit yapısı içeren bileşikler (**4** veya **5**) elde edilmektedir. Hidrazit bileşikleri, ticari olarak mevcut izotiyosiyanat grubu taşıyan bileşikler (**b-e**) ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazit yapısındaki bileşikler (**4a** veya **5a-5e**) elde edilmektedir. **4a** bileşiği için sodyum bikarbonat varlığında halka kapatılarak 1,2,4-triazol-3-tiyol merkezi

çekirdeği bulunduran bileşik (**6a**) elde edilmektedir. **5a-5e** bileşikleri için ise sodyum hidroksit varlığında halka kapatılarak 1,2,4-triazol-3-tiyol merkezi çekirdeği bulunduran bileşikler (**7a-7e**) elde edilmektedir. **7a** bileşiğinin taşıdığı tiyol fonksiyonel grubu hidrojen peroksit varlığında hidroksile (**8a**) dönüştürülmüştür.

- 5 Son basamakta ise 3. konumda tiyol (**6a** veya **7a-7e**) veya hidroksil taşıyan (**8a**) 1,2,4 triazollerden herhangi biri ile klorometilen grubu bağlı aromatik bileşiklerden biri (**f-i**) reaksiyona girerek final ürünler (**9af, 10af, 10ag, 11ag-11ai, 11bf-11bh, 11cf, 11ch, 11dh, 11ef-11eh**) elde edilmiştir. Bileşikler buzlu suda kristallendirildikten sonra flash kromatografisi ile saflaştırılmıştır.
- 10 Bileşiklerin aktivite sonuçları Şekil 1'de ve Tablo 3'te, genel sentez şeması Şema 1'de açık formülleri Tablo 1'de, erime noktası, yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresinde  $[M+H]^+$  pikinin görüldüğü yer ( $m/z$ ) ve  $^1H$ -NMR spektrumu Tablo 2'de verilmiştir.

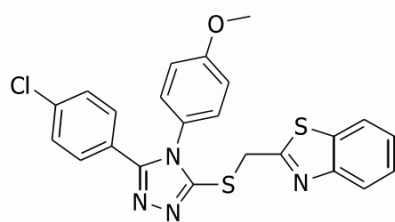
(Şekil 1, Şema 1, Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3)

**Şekil 1:**  $\text{Ca}^{2+}$ -iyonofor A23187 (2,5  $\mu\text{M}$ ) ile stimüle edilen insan nötrofillerinde test edilen bileşiklerin 10  $\mu\text{M}$ 'da ve 1  $\mu\text{M}$ 'da deney sonrası kalan 5-LO aktivite yüzdeleri.

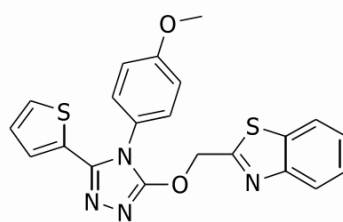


**Şema 1:** 1,2,4 triazol bileşiklerinin sentezi. Kullanılan re ajanlar ve reaksiyon koşulları: (A)  $\text{H}_2\text{O}$ , kaynama sıcaklığında karıştırıldı; (B)  $\text{EtOH}$ , kaynama sıcaklığında karıştırıldı; (C)  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , kaynama sıcaklığında karıştırıldı; (D)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , kaynama sıcaklığında karıştırıldı; (E)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , ısıtılarak karıştırıldı; (F)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeCN}$ , oda sıcaklığında karıştırıldı, suda çöktürüldü.

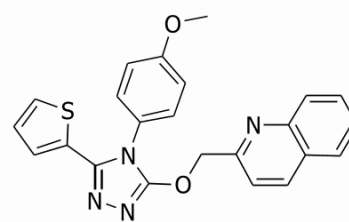
**Tablo 1:** Mevcut buluşta yer alan bileşiklerin yapıları



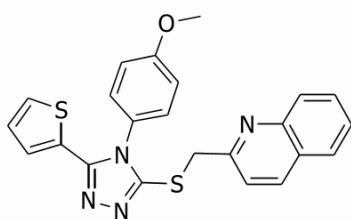
**9af**



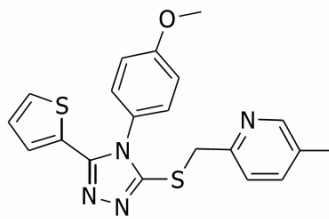
**10af**



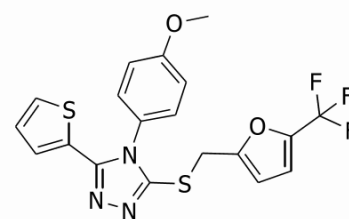
**10ag**



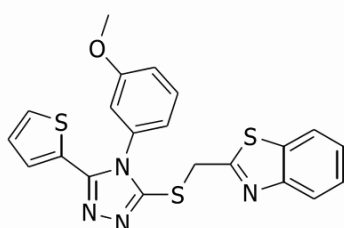
**11ag**



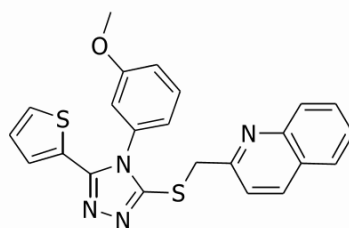
**11ah**



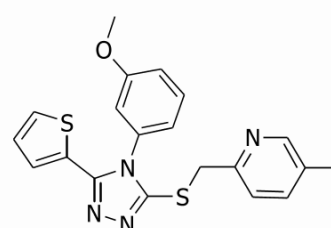
**11ai**



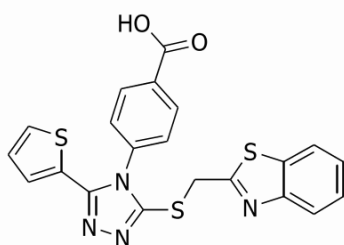
**11bf**



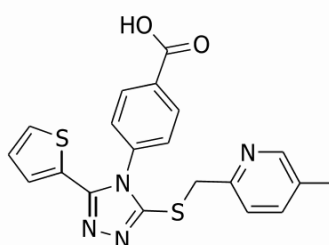
**11bg**



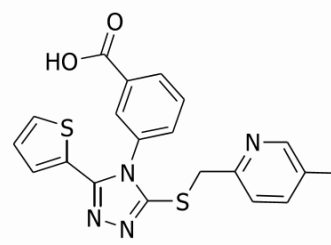
**11bh**



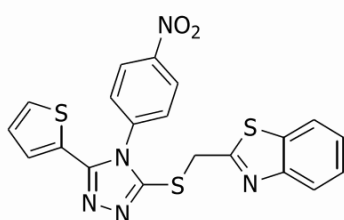
**11cf**



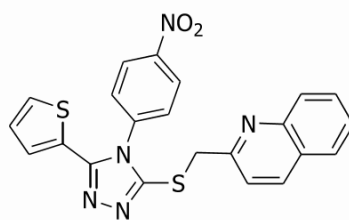
**11cg**



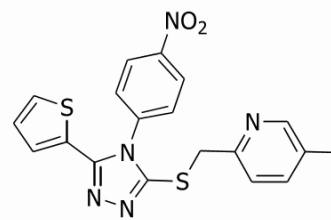
**11dg**



**11ef**



**11eg**



**11eh**

**Tablo 2:** Reaksiyonda elde edilen final ürünlerin erime noktası, yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresinde  $[M+H]^+$  pikinin görüldüğü yer ( $m/z$ ),  $^1H$ -NMR spektrumu.

| Bileşik Kodu | Erime Noktası (°C)       | $^1H$ -NMR Spektrumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | HRMS ( $m/z$ ) $[M+H]^+$ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>9af</b>   | 176-177                  | (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.06 (dd, $J$ = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J$ = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).                                                                                                                              |
|              | 465,067                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>10af</b>  | 155-157                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.11 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 4H), 7.11 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).                                                                                                                   |
|              | 421,079                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>10ag</b>  | 160-162                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.40 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.78 (ddd, $J$ = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (dd, $J$ = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, $J$ = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).                                                 |
|              | 415,092                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11ag</b>  | 193-194                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.33 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, $J$ = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J$ = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.39 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.00 (dd, $J$ = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, $J$ = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).                       |
|              | 431,067                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11ah</b>  | 196-198                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.30 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J$ = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dt, $J$ = 8.1, 2.6 Hz, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (dd, $J$ = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J$ = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).                                                                |
|              | 395,073                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11ai</b>  | 125-128                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.62 (dd, $J$ = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 7.00 (dd, $J$ = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J$ = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (d, $J$ = 3.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).                                                                                                                             |
|              | 438,033                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11bf</b>  | 163-164                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.06 (ddt, $J$ = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.93 (ddt, $J$ = 8.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, $J$ = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.78 (dt, $J$ = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.74 (d, $J$ = 0.7 Hz, 3H).                       |
|              | 437,037                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11bg</b>  | 235-236                  | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.33 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J$ = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.47 (t, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J$ = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (t, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.76 (dd, $J$ = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). |
|              | 431,068                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>11bh</b>  | 126-127                  | (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.36 – 8.23 (m, 1H), 7.64 (dd, $J$ = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J$ = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J$ = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (t, $J$ =                                                                                                                                   |

|             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | 395,071            | 2.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 10.0, 6.5, 2.8$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>11cf</b> | 271-272<br>451,031 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.16 – 8.02 (m, 3H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H).                                                                                                                         |
| <b>11ch</b> | 261-262<br>409,055 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.69 – 7.40 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).                                                                                                     |
| <b>11dh</b> | 193-195<br>409,055 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (td, $J = 4.0, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).                |
| <b>11ef</b> | 166-168<br>452,028 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.41 – 8.36 (m, 2H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).                              |
| <b>11eg</b> | 189-191<br>446,043 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J = 8.3, 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 5.0, 3.8$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H). |
| <b>11eh</b> | 181-182<br>410,048 | (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).                                                    |

Mevcut buluş, tercihen sellüler LT biyosentezine etkili bir şekilde müdahale eden bileşikler içerme-  
 5 patolojilerinin oluşumunu azaltma kapasitesini işaret etmektedir.

### Moleküler modelleme ve biyolojik çalışmalar

Sanal tarama çalışmasıyla elde edilen (Rüçhan No: TR2020/02257) imidazol ve triazol yapısındaki bileşiklerin üzerinde devam eden çalışmalar sonucunda yapı temelli yaklaşımlarla  
 10 bileşiklerin tasarımı gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri test edilmiştir.

Bileşiklerin FLAP aracılı 5-LO ürün oluşumunu inhibe edici etkileri insan nötrofil hücreleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnsan nötrofil hücreleri taze olarak lökosit konsantrelerinden

elde edilmektedir. Sağlıklı donörlerden alınan venöz kan santrifüjlenerek (4000g, 20dk, 20°C) lökosit konsantreleri hazırlanmıştır. Nötrofiller dekstran sedimentasyon yöntemi ile taze olarak elde edilmiştir. Nötrofiller ( $5 \times 10^6$  hücre/ml, >%97 saflıkta) fosfat tamponlu salin çözeltisi (PBS tamponu, pH 7.4) buna ilave olarak 1 mg/ml glukoz içeren (PG tamponu) süspanse edilerek 5-LO ürün oluşumunun tayini için aktivite deneylerinde kullanılmıştır. 5-LO ürün oluşumunu inhibe edici etkileri 1-10  $\mu$ M konsantrasyonda taranmış ve bu taramada anlamlı derecede inhibitör etki gösteren bileşikler için  $IC_{50}$  değerleri tayin edilmiştir. Bu amaçla, 1 ml PG tamponuna 1 mM  $CaCl_2$  eklenmiş hali olan tampon (PGC tamponu) içerisinde süspanse edilmiş nötrofiller ( $5 \times 10^6$ ); test bileşiği, referans bileşik veya kontrol (%0,1 DMSO) eklenerek 37 °C'de on beş dakika süreyle ön inkübasyona tabi tutulmuştur. Enzimatik reaksiyon 2.5  $\mu$ M  $Ca^{2+}$ -iyonofor A23187 ve 40  $\mu$ M substrat AA eklenerek başlatılmıştır. 37 °C'de on dakika inkübasyon sonunda reaksiyon, 1 ml metanol ve 30  $\mu$ l 1N hidroklorik asit eklenerek durdurulmuş ve 200 ng prostaglandin B1 ve 500 $\mu$ l PBS ilave edilmiştir. 5-LO ürün oluşumu ( $LTB_4$  ve trans izomerleri, 5-H(P)ETE) daha önce literatürde belirtilen yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile belirlenmiştir (Werz et al., 2002).

Buluştta öne çıkan sonuçlar; Bileşik **10af**, **10ag**, **11ag**, **11bf**, **11bg** ve **11ef** ile elde edilmiş olup; bu bileşikler  $Ca^{2+}$ -iyonofor A23187 ile stimüle edilen intakt nötrofillerde LT biyosentezine yönelik güçlü inhibisyon göstermektedir (Şekil 1).

**Tablo 3:** Hücre esaslı (intakt nötrofiller) testlerde 5-LO aracılı ürün sentezi üzerine test edilen bazı örnek bileşiklerin  $IC_{50}$  değerleri.

| Bileşik Kodu | $IC_{50}$ ( $\mu$ M) |
|--------------|----------------------|
| 9af          | >10                  |
| 10af         | <10                  |
| 10ag         | <10                  |
| 11ag         | <10                  |
| 11bf         | <10                  |
| 11bg         | <10                  |
| 11cf         | >10                  |
| 11ef         | <10                  |
| 11eg         | >10                  |

Örnek bileşikler, 2,5 µM A23187 ile stimüle edilen intakt insan nötrofillerinde test edilmiştir. Veriler, 10 µM veya 1 µM inhibitör konsantrasyonlarında elde edilmiş olup bir kontrole (%100, [0,1% DMSO (dimetilsülfoksit), taşıyıcı]) karşı kalan aktivitenin yüzde cinsinden değeri üzerinden elde edilmiş IC<sub>50</sub> değerinin hangi bölgeye düştüğü buna göre bildirilmiştir (Şekil 1, n=3). Bileşik **10af**, **10ag**, **11ag**, **11bg**, **11bg**, **11ef** insan nötrofillerinde 5-LO aracılı ürün oluşumunu 10 µM'ın altında IC<sub>50</sub> ile inhibe etmektedir.

Mevcut buluşta yer alan bileşik (Formül I); solunum hastalıkları (örneğin astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.), kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, MI, inme, MACE-majör istenmeyen kardiyak olay vb.), alerjik hastalıklar (örneğin rinit, pruritus vb.), otoimmün hastalıklar (örneğin, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus vb.) ve kanser (örneğin, prostat kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, hepatosellüler kanser) gibi LT-bağılantılı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmak üzere güçlü, yeni nesil yeni moleküler yapıları temsil etmektedir.

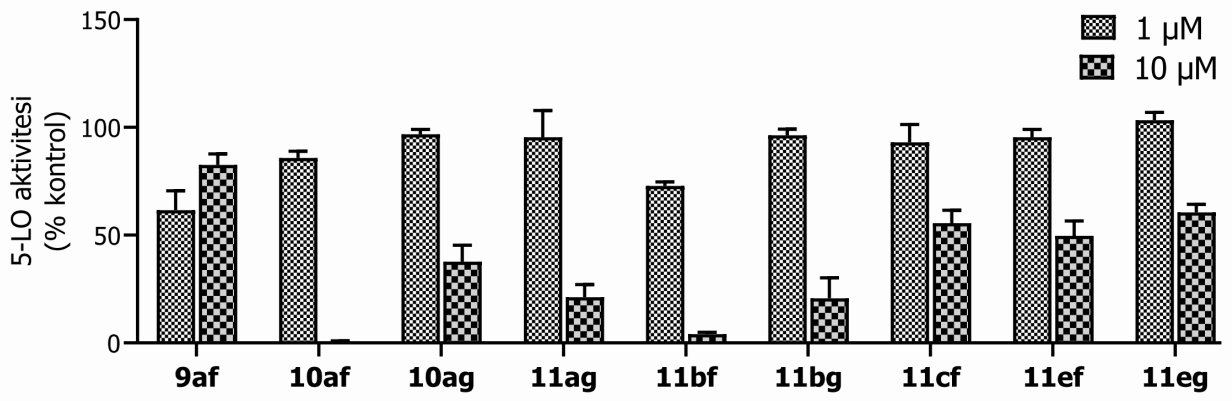
Söz konusu buluşa ait bileşikler (Formül I) veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları veya solvatları; en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı ile uygun bir farmasötik bileşim halinde uygulanabilmektedir. Söz konusu bileşim; subkütanöz, intramüsküler, intravenöz, oral, topikal veya teknik açıdan bilinen herhangi bir diğer yolla uygulanabilmektedir. Enjaktabl formülasyonlar, steril olan veya sterilize edilebilen çözeltiden veya süspansiyondan veya emülsiyondan üretilmektedir. Mevcut buluşun gerçekleştirilmesinde tercihen oral yolla uygulanan farmasötik bileşim; çözelti, emülsiyon, süspansiyon, toz, yumuşak veya sert jelatinden yapılan kapsül, gastrozistans kapsül, tablet, kontrollü salınımlı tablet, gastrozistans tablet veya granülat formundadır. Buluş konusu bileşim, önceki teknikte bilinen yöntemlerle hazırlanabilmektedir.

İlgili bileşiklerin (Formül I) lökotrien-bağılantılı rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı öngörülmüştür. Buna bağlı olarak ilgili bileşikler solunum hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, alerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar veya kanser tedavisinde; kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım içeren gruptan seçilen solunum hastalıklarının tedavisinde; inme, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz içeren gruptan seçilen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde; majör istenmeyen kardiyak olay, rinit, pruritus, kaşıntı, rinore, aksırma içeren gruptan seçilen alerjik hastalıkların tedavisinde; multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus içeren gruptan seçilen otoimmün hastalıkların tedavisinde; prostat kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, hepatosellüler kanser içeren gruptan seçilen

kanser tedavisinde kullanılabilir. Belirtilen hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçlar en az bir ilgili bileşik (Formül I) içerir.

- 5 Werz, O., Burkert, E., Samuelsson, B., Radmark, O., & Steinhilber, D. (2002). Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood Journal*, 99(3), 1044-1052. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807011>

1/1



Şekil 1