

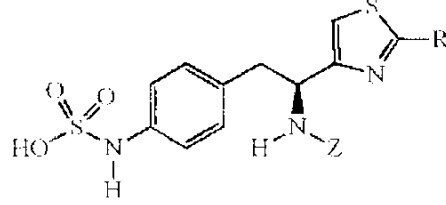
ÖZET

İNSAN PROTEİN TİROSİN FOSFATAZ İNHİBİTÖRLERİ VE BUNLARIN FARMASÖTİK KULLANIMLARI

- 5 Mevcut tarifname anjiojenezi düzenleyen insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP- β) inhibitörleri olarak etkili olan bileşiklerle ilgilidir. Mevcut tarifname ilave olarak anjiojenezi düzenlemek için yöntemler ve bir ya da daha fazla insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP- β) inhibitörlerini içeren bileşimlerle ilgilidir.

İSTEMLER

1. Vasküler leak sendromların tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bileşik olup, bileşik aşağıdaki formüle sahiptir:



5

burada R aşağıdakilerden seçilmiştir:

i) hidrojen;

ii) fenil, 4-florofenil, 2-hidroksifenil, 3-metilfenil, 2-amino-4-florofenil, 2- (N,N-dietilamino)fenil, 2-siyanofenil, 2,6-di-tert-butilfenil ve 3-metoksifenil; ve

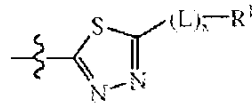
10

iii) 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirol-2-il, pirol-3-il, oksazol-2-il, oksazol-4-il, oksazol-5-il, izoksazol-3-il, izoksazol-4-il, izoksazol-5-il, [1,2,4]oksadiazol-3-il, [1,2,4]oksadiazol-5-il, [1,3,4]oksadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, izotiazol-3-il, izotiazol-4-il, izotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4] tiadiazol-3-il, [1,2,4] tiadiazol-5-il ve [1,3,4]tiadiazol-2-il arasından seçilen bir heteroaril birimi; burada heteroaril birimi etil, n-propil, izo-propil, siklopropil, n-bütil, sek-bütil, izo-bütil, ter-bütil, siklopropilmetil, metoksi, etoksi, n-propoksi, izo-propoksi, siklopropoksi, n-bütoksi, sek-bütoksi, izo-bütoksi, tert-butoksi, floro, kloro, florometil, diflorometil ve triflorometil arasından seçilen bir ya da daha fazla birim ile ikame edilebilmektedir;

15

20

Z aşağıdaki birime sahip ikame edilmiş veya edilmemiş [1,3,4]tiadiazol-2-il birimidir:



R¹ aşağıdakilerden seçilmiştir:

i) hidrojen;

ii) hidroksimetil, klorometil, trifluorometil, aminometil, 1-kloroetil, 2-hidroksietil, 1,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-karboksipropil, ve 2,3-dihidroksisiklobutilden seçilmiş ikame edilmemiş C₁-C₆ düz, çatallı veya siklik

25

alkil, veya ikame edilmiş C₁ veya C₆ düz, çatallı veya siklik alkil;

iii) 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-izopropilfenil, 3-isopropilfenil, 4-isopropilfenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil, 4-siyanofenil, 2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-aminofenil, 2-(N-metilamino)fenil, 2-(N,N-dimetilamino)fenil, 2-(N-etilamino)fenil, 2-(N,N-dietilamino)fenil, 3-aminofenil, 3-(N-metilamino)fenil, 3-(N,N-dimetilamino)fenil, 3-(N-etilamino)fenil, 3-(N,N-dietilamino)fenil, 4-aminofenil, 4-(N-metilamino)fenil, 4-(N,N-dimetilamino)fenil, 4-(N-etilamino)fenil, 4-(N,N-dietilamino)fenil, naftilen-1-il, and naftilen-2-il'den seçilmiş olan ikame edilmemiş C₆ veya C₁₀ aril, veya ikame edilmiş C₆ or C₁₀ aril;

iv) -OR⁴;

v) -C(O)OR⁵;

vi) -COR⁶; veya

vii) -NR⁷C(O)OR⁸;

R⁴ hidrojen veya C₁-C₆ düz, çatallı veya siklik alkildir;

R⁵ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya benzildir;

R⁶ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya fenildir;

R⁷ ise hidrojen veya metildir;

R⁸ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya benzildir.

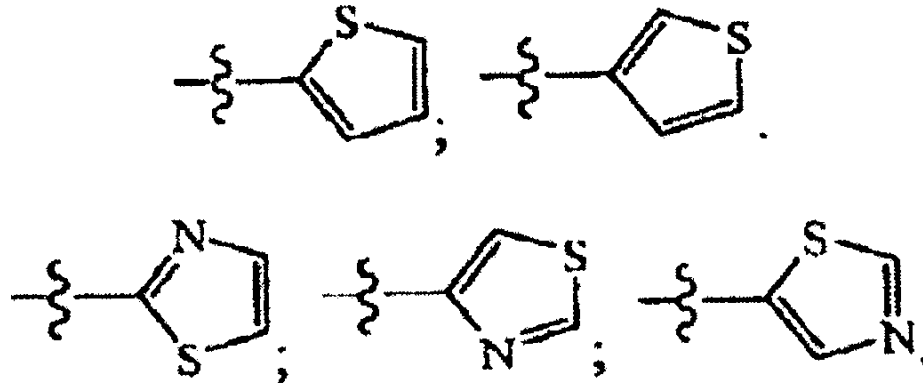
L aşağıdaki formüle sahip bir birimdir-[C(R^{9a}R^{9b})]_y-;

R^{9a} ve R^{9b}'dan her biri bağlar olarak hidrojendir, C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya fenildir;

L burada -CH₂- formülüne sahip birim olduğunda R¹ de ikame edilmiş veya edilmemiş tiazol-4-il'den de seçilebilmektedir, söz konusu ikameler metil, etil, floro ve klorodan seçilmektedir ve

İndeks x burada 0 veya 1'dir; indeks y 1 ila 4 arasındadır veya bunlar farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

2. R'nin 1,2,3,4-tetrazolil; [1,2,3]triazolil; imidazolil; pirrolil; oksazolil; izoksazolil; [1,2,4]-oksadiazolil; [1,3,4]-oksadiazolil; furanil; tiofenil; izotiazolil; tiazolil; [1,2,4]-tiadiazolil; ve [1,3,4]-tiadiazol; veya aşağıdakilerden seçildiği İstem 1'e göre bileşik:



3. R'nin fenil veya tiofen-2-il olduğu İstem 1'e göre kullanıma yönelik bileşik.

5 4. R¹'in metil, etil, n-propil, izopropil, siklopropil, n-butil, sek-butil, izo-butil, tert-butil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, hidroksimetil, klorometil, trifluorometil, aminometil, 1-kloroetil, 2-hidroksietil, 1,2-difloroetil, 2,2,2-trifloroetil, 3-karboksipropil, 2,3-dihidroksisiklobutil'den seçildiği İstem 1'e göre kullanıma yönelik bileşik.

10 5. R¹'in metil, etil, n-propil, izo-propil, siklopropil, n-butil, sek-butil, izo-butil, tert-butil, ve siklopropilmetilden seçildiği İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.

15 6. L'nin -CH₂- formülüne sahip olduğu İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşik.

20 7. R¹'in ikame edilmiş veya edilmemiş fenil, naftalen-1-il, ve tiazol-2-il'den seçildiği, söz konusu ikamelerin metil, etil, floro ve kloro'dan seçildiği İstem 6'ya göre kullanıma yönelik bileşik.

25 8. Bileşiklerin klorür, bromür, iodid, sülfat, bisülfat, karbonat, bikarbonat, fosfat, format, asetat, propionat, butirat, piruvat, laktat, oksalat, malonat, maleat, suksinat, tatarat, fumarat, ve sitrattan seçilmiş anyonlar içeren tuzlar olduğu veya sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve bizmuttan seçilen katyonlar içeren tuz olduğu İstem 1'e göre kullanıma yönelik bileşik.

9. Bileşiğin aşağıdakilerden seçildiği İstem 1'e göre bileşik:

(S)-4-(2-(5-Penil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenilsülfamik asit;

4-((S)-2-(5-Propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)
fenilsülfamik asit;

4-((S)-2-(5-Benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)
fenilsülfamik asit;

5 4-((S)-2-(5-(Naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-
il)etil)fenilsülfamik asit;

4-((S)-2-(5-((Metoksikarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-
4-il)etil)fenilsülfamik asit; ve

10 4-((S)-2-(5-((2-Metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-
4-il)etil)fenilsülfamik asit.

10. Vasküler Leak sendromunun tedavi edilmesinde kullanılan hak üzere bir farmasötik bileşim
olup, aşağıdakileri içermektedir:

- 15 A) istem 1'e göre bir ya da daha fazla bileşik; ve
B) bir veya daha fazla ekspiyen veya taşıyıcı

20

TARİFNAME
İNSAN PROTEİN TİROSİN FOSFATAZ İNHİBİTÖRLERİ VE BUNLARIN
FARMASÖTİK KULLANIMLARI

5 TEKNİK ALAN

Mevcut tarifname anjiojenezi düzenleyen insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP- β) inhibitörleri olarak etkili olan bileşiklerle ilgilidir. Mevcut tarifname ilave olarak anjiojenezi düzenlemek için yöntemler ve bir ya da daha fazla insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP- β) inhibitörlerini içeren bileşimlerle ilgilidir. Özellikle de mevcut tarifname vasküler leak sendromunun tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bileşikler ile ilgilidir.

ÖNCEKİ TEKNİK

Önceden var olan damar sisteminden yeni kan damarları ortaya çıkması olan anjioenez, çok çeşitli fizyolojik ve patolojik proseslerde çok önemli bir rol oynamaktadır (Nguyen, L.L. ve ark., Int. Rev. Cytol., 204, 1-48, (2001)). Anjioenez karmaşık bir prosestir ve kan damarları ve bunların etrafındaki ortamı kuşatan endotelial hücreler arasındaki iletişimde meydana gelmektedir. Anjioenezin erken aşamalarında, doku ve tümör hücreleri hipoksi gibi çevre stimulantlarına cevaben pro-anjiojenik büyüme faktörlerini üretir ve salgırlar. Bu faktörler yakındaki endotelial hücrelere yayılırlar ve çevredeki ekstraselüler matriksi indirgeyen proteazların üretilmesi ve salgılanmasına neden olan reseptörleri stimüle ederler. Aktifleştirilen endotelial hücreler bu büyüme faktörlerinin kaynağına doğru çevreleyen dokunun içine yayılırlar ve işlerler (Bussolino, F., Trends Biochem. Sci., 22, 251-256, (1997)). Endotelial hücreler daha sonra proliferasyonu bırakır ve tüp benzeri yapıları ayrışırlar ve bu da dengeli, olgun kan damarlarının oluşmasındaki ilk adımdır. Bunu müteakip, perisitler ve düzgün kas hücreleri gibi periendotelial hücreler damar olgunlaşmasına doğru ilave bir adımda yeni oluşmuş damarların içine alınırlar.

Anjioenez doğal olarak oluşan pro-ve anti anjiojenik faktörlerin bir dengesi ile düzenlenmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve anjiopoeitin birçok potansiyel pro-anjiojenik büyüme faktörünün birkaçını temsil eder. Bu ligandlar, endotelial hücre yüzeyi üzerinde kendi reseptör tirozin kinazlarına bağlanırlar ve hücre göçünü ve proliferasyonunu teşvik eden sinyalleri iletir. Birçok düzenleyici faktör tanımlanmışken, bu prosesin moleküler mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır.

İnatçılık şeklinde devam eden düzenlenmemiş veya uygun olmayan şekilde düzenlenmiş anjiogenez tarafından yönlendirilen birçok hastalık durumu vardır. Böyle hastalık hallerinde, düzenlenmemiş veya uygun olmayan şekilde düzenlenmiş anjiogenez, belirli bir hastalığa neden olabilir veya mevcut bir patolojik durumu kötüleştirebilir. Örneğin, göz neovaskülarizasyonu körlüğün en yaygın nedeni olarak ileri sürülmüştür ve yaklaşık 20 göz hastalığının patolojisinin nedeni olarak görülmektedir. Artrit gibi önceden var olan bazı durumlarda, yeni oluşan küçük kan damarları ağaçları işgal eder ve ağa hasar verir. Şeker hastalığında, retinada oluşan yeni küçük damarlar vitröz bölümü işgal ederek kanama ve körlüğe neden olurlar. Katı tümörlerin büyümesi ve metastazında anjiogeneze bağlıdır (Folkman ve ark., "Tumor Angiogenesis," Bölüm 10, 206-32, in The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn ve ark., eds., W. B. Saunders, (1995)). Çapı 2 mm'den fazla büyüyen tümörlerin kendi kan tedarikine sahip olması gerektiği ve bunu gerçekleştirmek için yeni küçük kan damarlarını büyümesini sağlaması gerektiği gösterilmektedir. Bu yeni kan damarları tümöre entegre sonra, tümör hücrelerinin dolaşıma girmesi ve karaciğer, akciğer veya kemik gibi uzak bölgelere metastaz yapması için elemanlar ile birlikte tümör büyümesi için gerekli besin maddeleri ve büyüme faktörlerini sağlarlar (Weidner, New Eng J. Med., 324, 1, 1-8 (1991)). Tümör taşıyan hayvanlarda ilaç olarak kullanıldığında doğal anjiogenezlerin inhibitörleri küçük tümörlerin büyümesini önleyebilir (O'Reilly ve ark., Cell, 79, 315-28 (1994)). Bazı protokollerde bu tür inhibitörlerin uygulanması tedavinin sonlandırılmasından sonra bile tümör gerilemesi ve büyümesinin durmasına neden olmaktadır (O'Reilly ve ark., Cell, 88, 277-85 (1997)) Üstelik, bazı tümörlere anjiogenez inhibitörlerinin sağlanması diğer terapötik programlara olan tepkileri güçlendirebilir (Teischer ve ark., Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)).

İnatçılık şeklinde devam eden düzenlenmemiş veya uygun olmayan şekilde düzenlenmiş anjiogenez tarafından tetiklenen birçok hastalık durumu olsa da bu hastalık durumları artan anjiogenezle tedavi edilebilmektedir. Doku büyümesi ve tamiri biyolojik olaylardır burada hücre proliferasyonu ve anjiogenez meydana gelmektedir. Böylece yara tamirinin önemli bir yönü anjiogenez ile hasarlı dokunun yeniden damarlaşmasıdır.

Kronik, iyileşmeyen yaralar yaşlanmış insan popülasyonunda önemli morbiditenin ana nedenlerinden biridir. Ciddi, iyileşmeyen cilt ülserinin geliştiği, yatalak veya diyabetik hastalarda bu durum özellikle geçerlidir. Bu vakalarda çoğunda, iyileşmedeki gecikme ister sürekli basınç ya da vasküler tıkanıklık bir sonucu olarak yetersiz kan tedarikinin bir sonucudur. Küçük arter ateroskleroz veya venöz staz nedeniyle zayıf küçük damar

sirkülasyonu hasarlı dokuların tamir edilmesindeki başarıya katkıda bulunmaktadır. Bu gibi dokular, genellikle patojen organizmaların etkin bir şekilde ortadan kaldırılması için iyi vaskülarize dokuya ihtiyaç duyan vücudun doğal savunma sistemleri tarafından meydana okunmayan mikroorganizmalarla enfekte olurlar. Sonuç olarak, çoğu terapötik müdahale kan akışını iskemik dokulara geri getirmek için çaba gösterir, böylece besinlerin ve bağışıklık faktörlerinin yara bölgesine erişmesini sağlar.

Büyük damarlarda aterosklerotik lezyonlar, etkilenen dokuya kan damar gelişimini modüle ederek iyileştirilebilen doku iskemisine neden olabilir. Örneğin, koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar, kollateral arterlerin büyümesini stimüle ederek kan akışını düzenlenebilirse önlenilecek olan anjin ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Benzer şekilde, kanalların besleyen büyük arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar iskelet kaslarında iskekiye neden olabilir ve bu da hareketliliği sınırlar ve bazı durumlarda amputasyon yapılmasına bile gerektirebilir ve bu da anjiyogenik terapi ile kan akışını iyileştirmek suretiyle önlenilebilir.

Diyabet (US 2004/0167183) ve hipertansiyon gibi diğer hastalıklar, arteryoller ve klid damarlar gibi küçük kan damarlarının sayısında ve yoğunluğunda azalma ile karakterize edilmektedir. Bu kan damarların oksijen ve besleyici maddelerin iletimi için önemlidir. Bu damarların sayısında ve yoğunluğundaki bir azalma, klodikasyon, iskemik ülserler, hılandırma hipertansiyon ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere hipertansiyon ve diyabetin advers etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu bilinen rahatsızlıklar ve Burgers hastalığı gibi daha az yaygın hastalıklar, anjiyogenik tedavinin kullanıldığı küçük kan damarlarının sayısını ve yoğunluğunun artırılmasıyla iyileştirilebilir.

Anjiyogenezin düzenlenmesi için bir yöntemin, bir insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP-β) inhibitörüne sahip hastaların tedavi etmek olduğu (Kruegar ve ark., EMBO J., 9, (1990)) ileri sürülmüştür ve bunu gerçekleştirmek için mevcut tarifnamenin bileşiklerini hazırlanmıştır.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluşun bileşikleri insanlarda anjiyogenez düzenleyebilen yeni bileşiklerdir.

Mevcut buluş ilave olarak farmasötik bileşimler ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve/veya bunların farmasötik bileşimleri ile ilgilidir ve aşağıdakileri içermektedirler

- a)mevcut buluşa göre bir ya da daha fazla bileşiğin etkili bir miktarı ve
- b)bir ekspiyan.

5 Mevcut buluş aynı zamanda anjiojenezi kontrol etme yöntemleri ile ilgilidir ve böylece anjiojenezden etkilenen hastaların tedavi edilmesi de sağlanmaktadır söz konusu yöntemler, mevcut buluşa göre bir insana etkili miktarda bileşiğin uygulanması içermektedir. Bu ve diğer amaçlar, özellikler ve avantajlar ekli istemler ve aşağıdaki tarifnamenin okunması sonucunda teknikte orta seviyede uzman olan kişilerce de anlaşılacaktır. Burada belirtilen tüm yüzdeler, oranlar, ve proporsiyonlar aksi belirtilmediği

10 sürece ağrılı cinsindendir. Tüm sıcaklıklar, aksi belirtilmediği sürece, derece Selsiyus (°C) şeklindedir. Burada atıfta bulunulan tüm dokümanlar kısmen ilişkilidir ve buraya referans vermek açısından dahil edilmişlerdir, bir belgeye atıfta bulunulması mevcut buluşa göre bu belgenin önceki tekniği olduğu düşünülmemelidir.

15 BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Bu tarifnamede ve aşağıdaki istemlerde aşağıdaki anlamlara sahip olacak şekilde tanımlanmış olan birkaç terime atıfta bulunulacaktır

20 "Farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi ile biyolojik olmayan veya başka türlü olacak şekilde istenmeyen bir malzeme kast edilmektedir; örneğin burada malzeme istenmeyen biyolojik etkilere neden olmadan, veya içerisinde yer aldığı farmasötik bileşimin diğer bileşenleriyle negatif bir biçimde etkileşimde olmayan ilgili etken bileşikle birlikte bir kişiye uygulanabilmektedir.

25

Bu buluşun tarifnamesi ve istemleri boyunca, "içermek" kelimesi ve "içermektedir" kelimesi katkı maddeleri bileşenler, tamsayılar ve adlar da dahil olmak üzere içeren unsurlar anlamında kullanılmıştır

30 Tarifname ve ekli istemlerde kullanıldığı üzere, ön belirleyici tekil ("a", "an" ve "the") veya çoğul referansların hem tekili hem de çoğulu, metin kapsamı açığa belirtmediği sürece kapsadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Böylece örneğin bir "bileşime" yapılan atıf iki ya da daha fazla bileşimin karışımını içerebilmektedir.

35 "Opsiyonel" veya "opsiyonel olarak" ifadesi metinde anlatılan olay veya durumun meydana

gelebileceği veya gelmeyebileceği anlamında kullanılmıŝtı ve açıklama olay veya durumun meydana geldiği anlar veya koşulları çerebilir veya içermeyebilir.

Burada aralıklar "yaklaşık" olarak veya özel bir değerde ifade edilebilir ve/veya belirli bir değere göre "yaklaşık" olarak ifade edilebilir. Böyle bir aralık ifadesi kullanıldığında bir özel değerden ve/veya diğer bir özel değere göre olan aralık çerebilmektedir. Benzer şekilde "yaklaşık" ortalama değerler olarak değerler ifade edildiğinde bu değer diğer bir yönü veya özelliği meydana getirdiği anlaşılmaktadır Her bir aralığın uç noktalarından hem diğer uç noktaya olan ilişki açısından hem de diğer uç noktadan bağmsız olarak önemli olduğu anlaşılmaktadır Burada ayrıca birden çok değer yer aldığı bilinmeli, ve her bir değer, değer kendisine ek olarak özel değere "yaklaşık" olarak da ifade edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır Örneğin "10" ifadesi kullanıldığında burada "yaklaşık 10" ifadesi de anlatılmıŝ olacaktır Ayrıca belirli bir değerden "az veya bu değere eşit", veya bir değerden "fazla veya bu değere eşit" ifadelerinin değerlerin arasındaki olası aralıklarda kapsayacağı teknikte uzman kişi tarafından anlaşılmaktadır Örneğin "10" ifadesi kullanıldığında burada rakam "10'a eşit veya bundan az" olabilir veya "10'a eşit veya bundan fazla" olabilir. Başvuru boyunca farklı formatlarda verilerin sağlandığı ve bu verilerin, veri noktalarından herhangi bir kombinasyonu için uç noktalar ve başlangıç noktalarını temsil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır Örneğin belirli bir veri noktası "10" ve belirli başka bir veri noktası "15" belirtilmişse, 10 ve 15 arasında bir sayıya beraber 10'a veya 15'e eşit olan bir sayı veya bunlardan küçük veya bunlardan büyük bir sayıdan da ifade edildiği göz önünde bulundurulmalıdır Ayrıca bu iki rakam arasında her bir sayıdan da burada ifade edildiği de göz önünde bulundurulmalıdır Örneğin eğer 10 ve 15 açıklanmışsa, 11, 12, 13 ve 14 de ifade edilmiş olmaktadır

"Organik birim" ifadesi burada bahsedildiği şekli ile, bir veya daha fazla karbon atomu içeren ve bileşiklerden birinin bir kısmını veya farmasötik açıdan kabul edilen tuzları oluşturan grupları veya parçaları belirtir. Örneğin burada başka yerlere atıfta bulunulan ikame edici birimlerden çoğu organik birimlerdir. Burada açıklanan bileşikler ve / veya tuzlardaki varlığı bağlamında etkin bir şekilde işlev görmek için, organik birimler hedef enzimlere istenen bağlanma, çözünürlük ve çözünürlüğü, biyoabsorpsiyon özelliklerini sağlamak için çoğunlukla sınırlı boyut ve / veya molekül ağırlığı değişken aralıklarda sahip olmalıdırlar. Örneğin organik birim 1-26 karbon atomuna, 1-18 karbon atomuna, 1-12 karbon atomuna, 1-8 karbon atomuna veya 1-4 karbon atomuna sahip olabilir. Organik birimler çoğu zaman organik birimlerin karbon atomlarından en azından bazılarına bağlı olan hidrojeni içerebilir ve

opsiyonel olarak oksijen, nitrojen, sülfür, halojenler gibi inorganik atomlar veya fosfor gibi ikame organik bileşiklerde bulunan ortak heteroatomlar içerebilirler. Hiçbir organik olmayan atomu içermeyen bir organik radikale örneklerden biri 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftil radikalidir. Bazı yapılarındalardaki halojenler, oksijen, sülfür, nitrojen ve fosfor dahil olmak üzere bunlara bağlanan veya bunların içinde bulunan 1-10 inorganik heteroatomu bir organik radikal içerebilmektedir. Organik radikallere örnekler burada ifadeler geçtiğinde alkil, ikame alkil, sikloalkil, ikame sikloalkil, mono-ikameli amino, di-ikameli amino, asiloksi, siyano, karboksi, karboalkoksi, alkilkarboksiamido, ikame alkilkarboksiamido, dialkilkarboksiamido, ikame dialkilkarboksiamido, alkilsülfonil, alkilsülfinil, tioalkil, tiohaloalkil, alkoksi, ikame alkoksi, haloalkil, haloalkoksi, aril, ikame aril, heteroaril, heterosiklik veya ikame heterosiklik radikallerini içermektedir. Heteroatomlar içeren organik radikallere örneklere alkoksi radikalleri, trifluorometoksi radikalleri, asetoksi radikalleri ve dimetilamino radikalleri dahildir.

İkame edilmiş ve edilmemiş, düz, çatallı veya siklik alkil birimleri aşağıdaki örnekleri içermektedir: metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *izo*-propil (C_3), siklopropil (C_3), n-butil (C_4), *sek*-butil (C_4), *izo*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), siklobutil (C_4), siklopentil (C_5), sikloheksil (C_6); burada ikame düz, çatallı veya siklik alkil örnekleri şunları içermektedir; hidroksimetil (C_1), klorometil (C_1), trifluorometil (C_1), aminometil (C_1), 1-kloroetil (C_2), 2-hidroksiethyl (C_2), 1,2-difluoroetil (C_2), 2,2,2-trifluoroetil (C_3), 3-karboksipropil (C_3), 2,3-dihidroksisiklobutil (C_4).

İkame edilmiş veya edilmemiş düz, çatallı veya siklik alkenil şunları içermektedir; etenil (C_2), 3-propenil (C_3), 1-propenil (*aynı zamanda* 2-metiletenil) (C_3), izopropenil (*aynı zamanda* 2-metileten-2-il) (C_3), buten-4-il (C_4), ve benzeri; ikame edilmiş düz veya çatallı alkenil, ki bunlara örnekler şunlardır: 2-kloroetenil (*aynı zamanda* 2-klorovinil) (C_2), 4-hidroksibuten-1-il (C_4), 7-hidroksi-7-metilokt-4-en-2-il (C_9), 7-hidroksi-7-metilokt-3,5-dien-2-il (C_9).

İkame edilmiş düz veya çatallı alkinil şunları içermektedir; etinil (C_2), prop-2-inil (*aynı zamanda* propargil) (C_3), propin-1-il (C_3),); ikame edilmiş düz veya çatallı alkinile örnekler şunlardır: 5-hidroksi-5-metilheks-3-inil (C_7), 6-hidroksi-6-metilhept-3-in-2-il (C_8), 5-hidroksi-5-etilhept-3-inil (C_9).

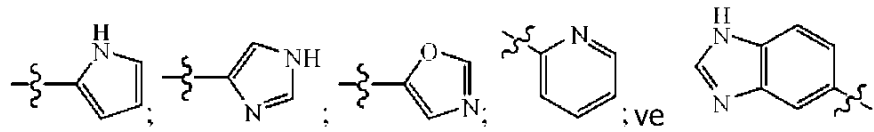
İkame edilmiş veya edilmemiş "alkoksi" burada kullanılan şekli ile yukarıda tanımlandığı biçimde R^{100} alkil, alkilenil, veya alkinil birimi olduğunda, örneğin metoksi, metoksimetil, metoksimetil olduğunda genel formül $-OR^{100}$ 'e sahip bir birimi belirtmektedir.

İkame edilmiş veya edilmemiş "haloalkil" burada kullanıldığı şekli ile, örneğin trifluorometil, 1,2-dikloroetil ve 3,3,3-trifluoropropil gibi bir ya da daha fazla halojen atomu ile ikame edilmiş bir hidrojen atomuna sahip bir alkil birimini ifade etmektedir.

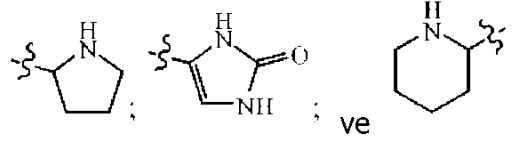
- 5 Burada "aril" ifadesi kullanıldığı şekli ile, bunlara örnek olarak fenil (C_6), naftilen-1-il (C_{10}), naftilen-2-il (C_{10}) içeren konjüge ve aromatik altı üyeli bir halkaya sahip en az bir benzen halkası içeren siklik organik birimleri tarif etmektedir. Aril halkalar diğer organik veya inorganik radikallerle ikame edilen bir ya da daha fazla hidrojen atomuna sahip olabilirler. İkame aril halkaların örnekleri aşağıdaki gibidir: 4-fluorofenil (C_6), 2-hidroksifenil (C_6), 3-metilfenil (C_6), 2-amino-4-fluorofenil (C_6), 2-(N,N dietilamino)fenil (C_6), 2-siyanofenil (C_6), 2,6-di-tert-butilfenil (C_6), 3-metoksifenil (C_6), 8-hidroksinaftilen-2-il (C_{10}), 4,5-dimetoksinaftilen-1-il (C_{10}), ve 6-siyanonaftilen-1-il (C_{10}).

- 15 "Heteroaril" terimi, halka atomlarından en az biri azot, oksijen veya sülfür arasından seçilmiş bir heteroatom içeren, beş veya altı üyeli eşlenik ve aromatik bir halka içeren bir organik birimi belirtir. Heteroaril halkalar, tek bir halka, örneğin en az bir halka atomunun, bir piridin halkası, bir furan halkası veya tiofuran halkası gibi bir heteroatom azotu, oksijen veya sülfür olduğu 5 veya 6 atom içeren bir halka içerebilir. Bir "heteroaril" aynı zamanda, halkalardan en az birinin bir aromatik halka ve aromatik halkanın en az bir atomu, nitrojen, oksijen veya 20 sülfür içeren bir heteroatom olan kaynaşmış bir multisiklik ve heteroaromatik halka sistemi de olabilir.

Aşağıdaki örnekler mevcut tarifnameye göre heteroaril halkalara örnektir:



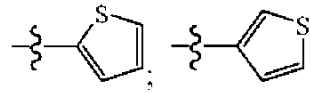
«Heterosiklik» ifadesi 3 ila 10 atoma sahip bir halka sistemini ifade etmektedir, burada halka atomlarından en az biri heteroatom nitrojeni,oksijeni veya sülfürüdür. Halkalar tekli halka, birleşmiş halka veya bisiklik halka olabilir. Heterosiklik halkalara örnekler aşağıdaki gibidir:



5

Bahsedilen heteroaril ya da heterosiklik halkaların tümü, burada açılanan hidrojen için bir ya da daha fazla ikame ile isteğe bağlanarak ikame edilebilir.

10 Mevcut tarifnamenin açıklaması boyunca "tiofen-2-il ve tiofen-3-il" yazılan sahip terimler, ilgili formüle sahip heteroaril birimlerini tanımlamak için kullanılır.



15 oysa mevcut buluşun bileşiklerinin adlandırılmasında, bu parçaların kimyasal adlandırılmaları sırasıyla tipik olarak "tiofen-2-il ve tiofen-3-il" olarak yazılır. Burada "tiofen-2-il ve tiofen-3-il" terimleri, bu halkaların mevcut tarifnamenin bileşiklerini oluşturan birimler veya parçalar olarak tanımlarken, burada yalnızca halkaların atıf yapıldığı teknikte orta seviyede uzman kişilere açıklığa getirmek için kullanılmaktadır.

Aşağıdakiler hidrojen atomlarından yerine geçebilen birimlere örnektir:

- 20 i) C₁-C₁₂ lineer,çatallı veya siklik alkil, alkenil, ve alkinil; örneğin, metil (C₁), etil (C₂), etenil (C₂), etinil (C₂), n-propil (C₃), *izo*-propil (C₃), siklopropil (C₃), 3-propenil (C₃), 1-propenil (*aynı zamanda* 2-metiletlenil) (C₃), izopropenil (*aynı zamanda* 2-metiletlen-2-il) (C₃), prop-2-inil (*aynı zamanda* proparjil) (C₃), propin-1-il (C₃), n-butil (C₄), *sek*-butil (C₄), *izo*-butil (C₄), *tert*-butil (C₄), siklobutil (C₄), buten-4-il (C₄), siklopentil (C₅), sikloheksil (C₆);
- 25 ii) ikame edilmiş veya edilmemiş C₆ veya C₁₀ aril; örneğin, fenil, naftil (ayrca burada naftilen-1-il (C₁₀) veya naftillen-2-il (C₁₀) olarak anılmaktadır);
- iii) burada aşağıda açıklandığı şekilde ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₉ heterosiklik

halkalar;

iv) burada aşığında açıldandğı şekilde ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₉ heteroaril halkalar;

v) $-(CR^{12a}R^{12b})_zOR^{11}$; örneğın, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, ve -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

vi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)R^{11}$; örneğın, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, ve -CH₂COCH₂CH₂CH₃;

vii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)OR^{11}$; örneğın, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃, ve -CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;

viii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zC(O)N(R^{11})_2$; örneğın, -CONH₂, -CH₂CONH₂, -CONHCH₃, -CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, ve -CH₂CON(CH₃)₂;

ix) $-(CR^{12a}R^{12b})_zN(R^{11})_2$; ; örneğın, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, ve -CH₂NH(CH₂CH₃);

x) halojen; -F, -Cl, -Br, ve -I;

xi) $-(CR^{12a}R^{12b})_zCN$;

xii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zNO_2$;

xiii) -CH_jX_k; burada X halojendir, j 0 ila 2 arasındadır j + k = 3'tür; örneğın , -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, veya -CBr₃;

xiv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSR^{11}$; -SH, -CH₂SH, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -SC₆H₅, ve -CH₂SC₆H₅;

xv) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_2R^{11}$; -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅, ve -CH₂SO₂C₆H₅; ve

xiii) $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_3R^{11}$; örneğın, -SO₃H, -CH₂SO₃H, -SO₃CH₃, -CH₂SO₃CH₃, -SO₃C₆H₅, ve -CH₂SO₃C₆H₅;

burada her bir R¹³ bağmsı olarak hidrojen, ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₄ düz, çatallı veya siklik alkil, fenil, benzildir; veya iki R¹³ birimi 3-7 atomu içeren halkayı oluşturmak için birlikte alılabilmektedir; R^{14a} ve R^{14b} den her biri bağmsı olarak hidrojen veya C₁-C₄ düz veya çatallı alkildir; indeks p ise 0 ila 4 arasındadır

Mevcut buluşun amaçları için, "bileşik", "analog" ve "madde bileşimi" terimleri, burada açılan fenilsülfamik asitler için, tüm enantiomerik formlar, diastereomerik formlar ve tuzlar dahil olmak üzere eşit derecede iyi durmaktadır ve "bileşik, "" analog "ve" maddenin bileşimi ", mevcut tarifname boyunca birbirinin yerine kullanılabilir.

Mevcut tarifname, diğerlerinin yanı sıra karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaçla almaktadır etkili insan vücudundaki protein tirozin fosfataz beta (HPTP-β) inhibitörlerinin kompozisyonları sağlanmasında ve böylelikle anjiyonezin azaldığı veya doku kan akışının yetersiz olduğu veya artan kan akışının faydalı olacağı bozukluklarda anjiyonezleri ve kan damar tadilatını düzenleyen bir araç sağlamaktadır

Bu ve diğer karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlar, anjiyonezin ve kan damarının yeniden biçimlenmesini düzenleyebilen ve dolayısıyla insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP-β) yetersiz regülasyonundan kaynaklanan hastalıkların tedavisi için bir vasıta olarak işlev gören, bu tarifnamenin insan protein tirozin fosfataz beta (HPTP-β) inhibitörleri ile çözülmektedir.

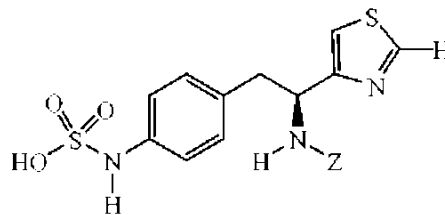
Burada açıklanan bileşikler, farmasötik açıdan kabul gören tuz formlarının, örneğin her iki bazık grubun, diğer şeylerin yanı sıra aminlerin tuzları, yanısıra, asidik grupları, diğerlerinin yanında, sülfamik asitler ve karboksilik asitler tuzları içerir. Aşağıdaki örnekler temel gruplarla tuz oluşturabilen anyonlara örneklerdir: klorür, bromür, iyodür, sülfat, bisülfat, karbonat, bikarbonat, fosfat, format, asetat, propiyonat, bütirat, piruvat, laktat, oksalat, malonat, maleat, süksinat, tartrat, fumarat ve sitrat.,. Aşağıdakiler asidik grupların tuzları oluşturan katyonların örnekleridir: sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve bizmut.

R birimleri

R aşağıdakilerden seçilen bir birimdir:

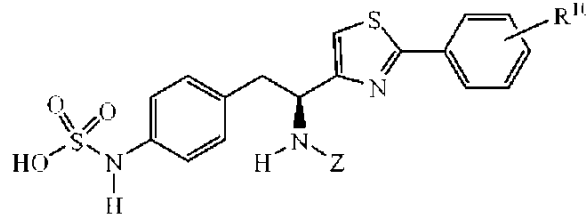
- i) hidrojen;
- ii) ikame edilmiş veya edilmemiş fenil; ve
- iii) ikame edilmiş veya edilmemiş heteroaril halka.

R'nin bir örneği, R'nin hidrojen olduğu bileşiklerle ilgili olup, adı geçen bileşikler, aşağıdaki genel formüle sahiptir:



burada Z ilave olarak aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır

Formül I'in bileşiklerinin bir diğer örneği, R'nin fenil veya ikame fenil olduğu bileşikler içermektedir, burada söz konusu bileşikler aşağıdaki genel formüle sahiptir:



- 5 burada R¹⁰ istem 1'de tanımlandığı üzere hidrojen için bir ya da daha fazla opsiyonel ikameleri temsil etmektedir.

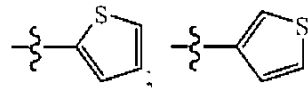
Formül (I) bileşiklerinin başka bir örneği, R'nin ikame edilmiş veya ikame edilmemiş bir heteroaril halkası olduğu bileşimleri içermektedir. Mevcut buluşun amaçları ulaşmak için, aşağıdakiler mevcut buluşun bileşikler için R birimleri olarak uygun heteroaril halkaları örnekleridir: 1,2,3,4-tetrazolil; [1,2,3]triazolil; imidazolil; pirrolil; oksazolil; izoksazolil; [1,2,4]oksadiazolil; [1,3,4]oksadiazolil; furanil; tiofeneyl; izotiazolil; tiazolil; [1,2,4]tiadiazolil; ve [1,3,4]tiadiazolil.

15

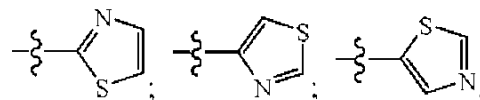
R birimlerini içeren heteroaril birimler şunlardan seçilen bir ya da daha fazla birimle ikame edilebilmektedir; metil, etil, n-propil, *izo*-propil, siklopropil, n-butil, *sek*-butil, *izo*-butil, *tert*-butil, siklopropilmetil, metoksi, etoksi, n-propoksi, *izo*-propoksi, siklopropoksi, n-butoks, *sek*-butoksi, *izo*-butoksi, *tert*-butoksi, siklopropoksi, fluoro, kloro, fluorometil, di-fluorometil, ve trifluorometil.

20

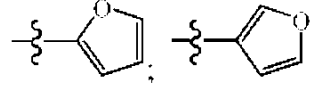
Formül (I)'in bileşiklerinin başka bir örneği, R birimlerinin aşağıdaki formüle sahip olduğu birimleri içeren bileşiklere sahiptir:



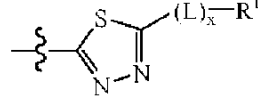
- 25 Formül (I)'in bileşiklerinin bir örneği, R birimlerinin aşağıdaki formüle sahip olduğu birimleri içeren bileşiklere sahiptir:



Formül (I)'in bileşiklerinin ilave bir örneği, R birimlerinin aşağıdaki formüle sahip olduğu birimleri içeren bileşiklere sahiptir:



Z aşağıdaki birime sahip ikame edilmiş veya edilmemiş [1,3,4]tiadiazol-2-il birimdir:



5

ve R¹, bağımsız bir şekilde, alkil, sikloalkiller, heterosiklik ve heteroariller gibi çok çeşitli inorganik (hidrojen, hidroksil, amino, halojen veya benzeri) veya organik ikame edici birimler arasından seçilebilen bir süstitüe grubu olup, burada, bu gibi ikame edici birimler tercihe göre 1 ila 12 karbon atomu, veya 1 ila 10 karbon atomu veya 1 ila altı karbon atomu olabilir.

10 Buluşun birçok yönünde R¹ is aşağıdakilerden seçilmiştir:

i) hidrojen;

ii) İstem 1'de tanımlandığı şekilde ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₆ düz, çatallı veya siklik alkil;

15 iii) İstem 1'de tanımlandığı şekilde ikame edilmiş veya edilmemiş C₆ veya C₁₀ aril;

iv) -OR⁴;

v) -C(O)OR⁵;

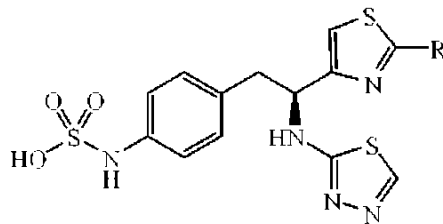
vi) -COR⁶; ve

vii) -NR⁷C(O)OR⁸;

20

R⁴ hidrojen veya ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₆ düz, çatallı veya siklik alkildir; R⁵ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya benzildir; R⁶ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya fenildir; R⁷ ise hidrojen veya metildir; R⁸ ise C₁-C₆ düz veya çatallı alkil veya benzildir.

25 Formül (I)'e göre olan bileşiklerin bir örneği, hidrojen olan bir R¹ birimini içerir ve böylece aşağıdaki genel formüle sahip bileşikler elde edilir:



burada R yukarıda tanımlanmıştır

Formül (I)'e göre bileşiklerin bir diğer örneği R^{1'}in metil, etil, n-propil, *izo*-propil, siklopropil, n-butil, *sek*-butil, *izo*-butil, *tert*-butil, ve siklopropilmetil'den seçilen R¹ birimlerini içeren örneklerle sahip ikame edilmiş veya edilmemiş C₁-C₆ düz, çatallı veya siklik alkil olan bileşikler

5 içermektedir.

Formül (I) 'e göre olan bileşiklerin bir başka örneği, R^{1'}in, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş bir C₆ veya C₁₀ aril ünitesi, yani fenil, naftilen-1-il ve naftilen-2-il olduğu bileşimleri içerir. Bu yönün örneklerine şunlar dahildir; fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-
10 klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-izopropilfenil, 3-izopropilfenil, 4-isopropilfenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil, 4-siyanofenil, 2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 2-ami-nofenil, 2-(*N*-metilamino)fenil, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil, 2-(*N*-etilamino)fenil, 2-(*N,N*-dietilamino)fenil, 3-aminofenil, 3-(*N*-metilamino)fenil, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenil, 3-(*N*-etilamino)fenil, 3-(*N,N*-dietil-amino)fenil, 4-
15 aminofenil, 4-(*N*-metilamino)fenil, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenil, 4-(*N*-etilamino)fenil, 4-(*N,N*-dietilamino)fenil, naftilen-1-il, ve naftilen-2-il

Formül (I)'e göre bileşiklerin ilave bir örneği R^{1'}in -NR⁷C(O)OR⁸ formülüne sahip olduğu; R⁷'nin hidrojen olduğu ve R⁸'in metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *izo*-propil (C₃), ve
20 siklopropilden (C₃) seçildiği bileşikler içermektedir.

Mevcut buluşun Z birimleri mevcut olduğunda [1,3,4]tiadiazol-2-il birimini R¹ birimine bağlamaya yarayan bir bağlayıcı birimi (L) içermektedir. İndeks x, 0'a eşit olduğunda, bağlantı birimi yoktur. İndeks x, 1'e eşit olduğunda, bağlantı birimi vardır

25

L aşağıdaki formüle sahip bir bağlantı birimidir:



burada R^{9a}ve R^{9b}'den her biri bağimsiz olarak hidrojendir, C₁-C₆ doğrusal veya çatallı alkil, veya fenildir ve indeks y 1 ila 4 arasındadır

30

L birimleri örneğin, R^{9a}ve R^{9b}'nin her birinin hidrojen olduğu ve indeks y'nin 1'e eşit olduğu birimleri içermektedir; bu birimler aşağıdaki formüle sahiptir:

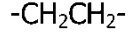


35

buna aynı zamanda metilen bağlama birimleri de denilmektedir.

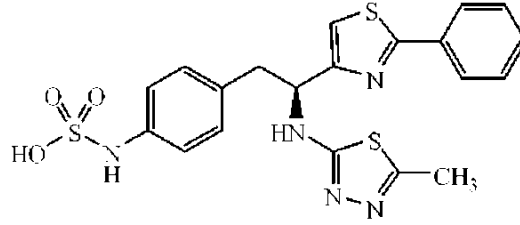
L birimlerinin bir diğer örneği R^{9a} ve R^{9b}'nin hidrojen olduğu ve indeks y'nin 2'e eşit olduğu olan birimleri içermektedir, bu birim aşağıdaki formüle sahiptir:

5



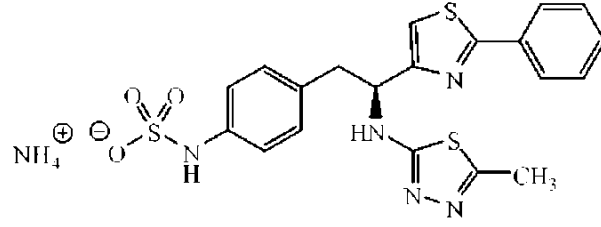
Buna aynı zamanda etilen bağlama birimi denilmektedir.

- 10 Burada açıklandığı üzere, mevcut buluşun bileşikleri tüm farmasötik olarak kabul edilebilir tuz formlarını içermektedir. Aşağıdaki formüle sahip olan bir bileşik:

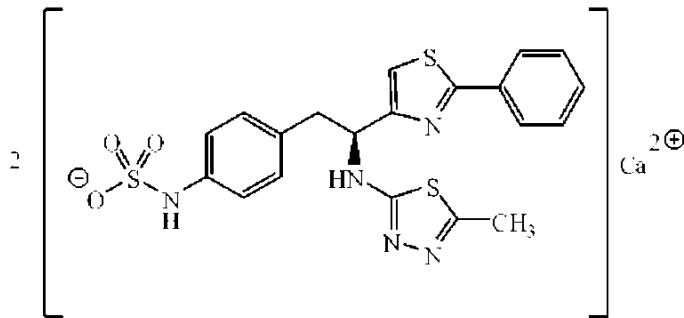


15

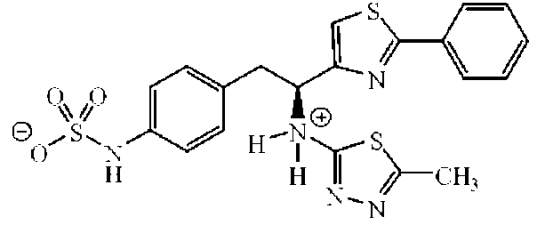
tuzları meydana getirebilir, örneğin sülfonik asit tuzunu oluşturabilir:



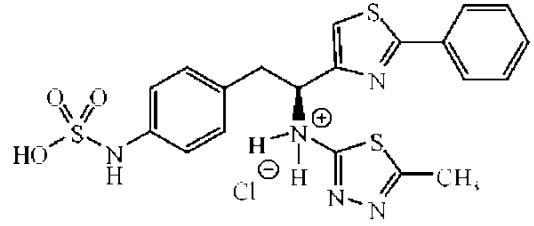
ve



- 20 Bileşikler aynı zamanda çift kutuplu biçimde de var olabilirler, örneğin:

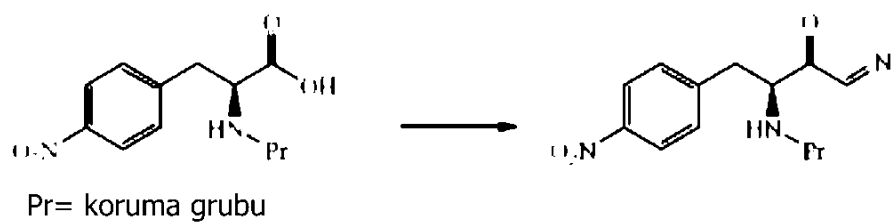


veya güçlü bir asit tuzu olarak var olabilirler, örneğin:

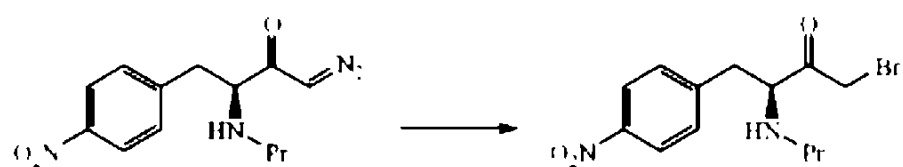


- 5 Mevcut buluşun analogları (bileşikleri), formülü geliştiren kişinin, burada açıkça gösterilmeyen analogların hazırlanması için mantıklı bir sentetik strateji uygulamasına yardımcı olmak amacıyla çeşitli kategoriler halinde düzenlenmiştir. Kategorilere yapılan düzenleme, burada tarif edilen maddenin herhangi bileşimi için artırmı veya azaltım etkinliği anlamına gelmez.
- 10 Mevcut buluşun bileşimleri aşağıda (a) - (f) basamaklarında aşağıda özetlenen prosedürü kullanarak veya teknik alanda uzman kişilerce bilinen ve aşırı deney yapılmamasına gerek olmaksızın gerçekleştirilebilen değişiklikler yapılarak hazırlanabilmektedir.

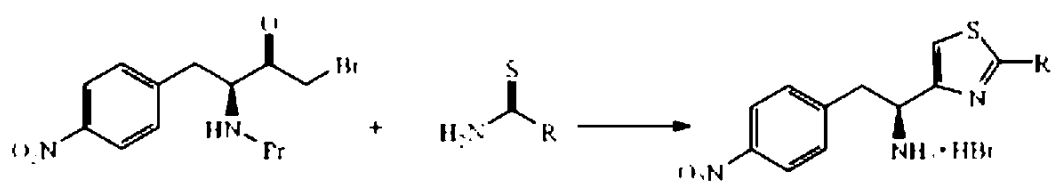
Adım (a)



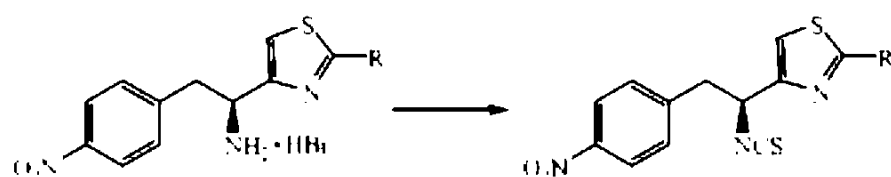
Adım (b)



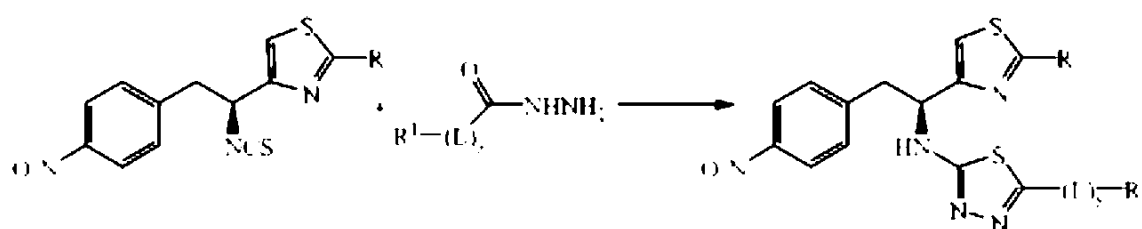
Adım (c)



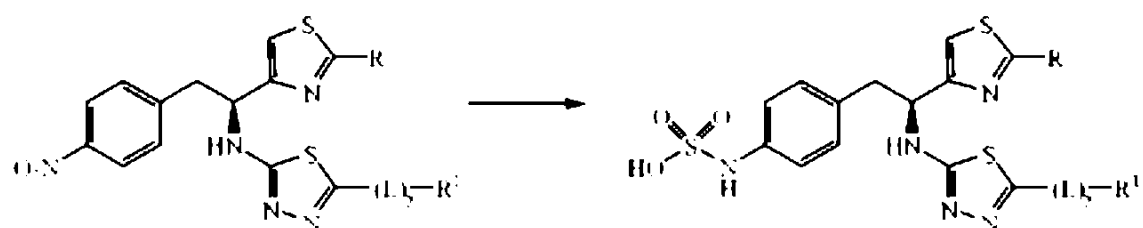
Adım (d)



Adım (e)

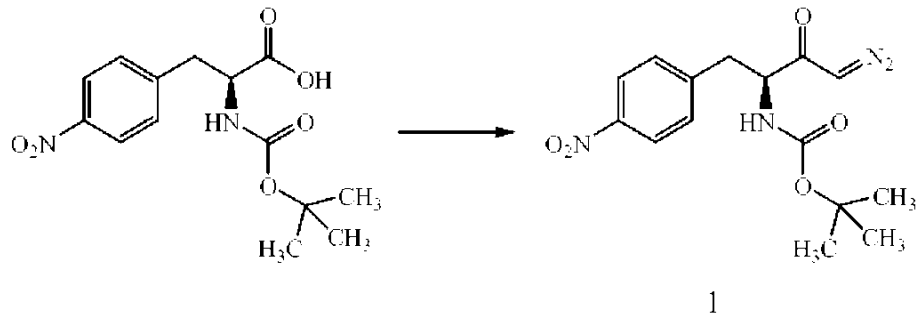


Adım (f)



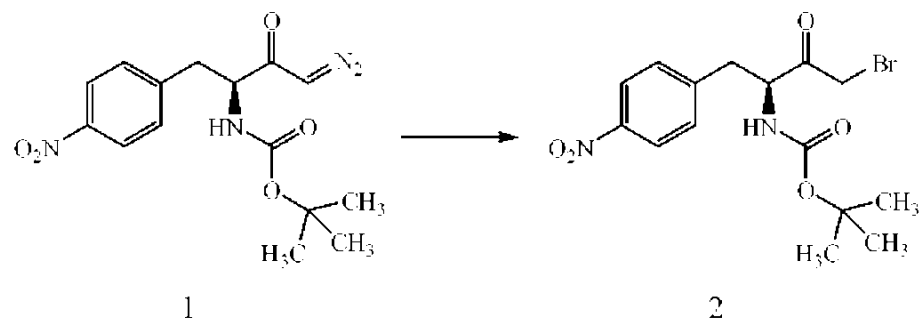
Şema I aşağıda, Örnek 1'de ayrıntılı olarak tarif edilen mevcut açıklamanın analoglarının hazırlanması için prosedürü özetlemektedir.

Şema I

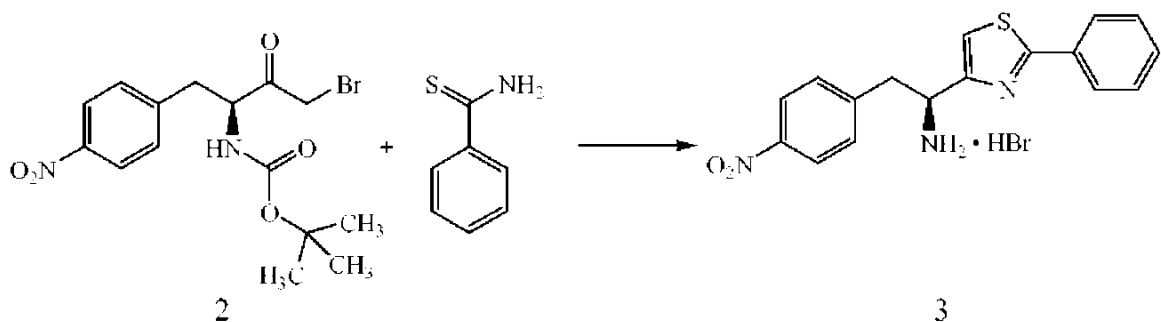


Reaksiyon maddeleri ve koşullar □(a)(i) (*iso*-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0°C, 20 dak.

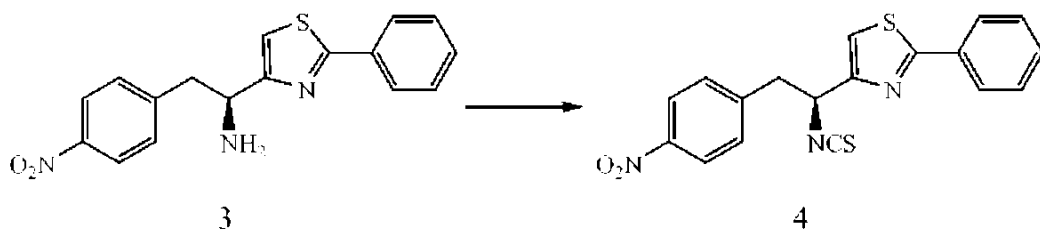
5 (ii) CH_2N_2 ; 3 saat boyunca 0°C ile oda sıcaklığı.



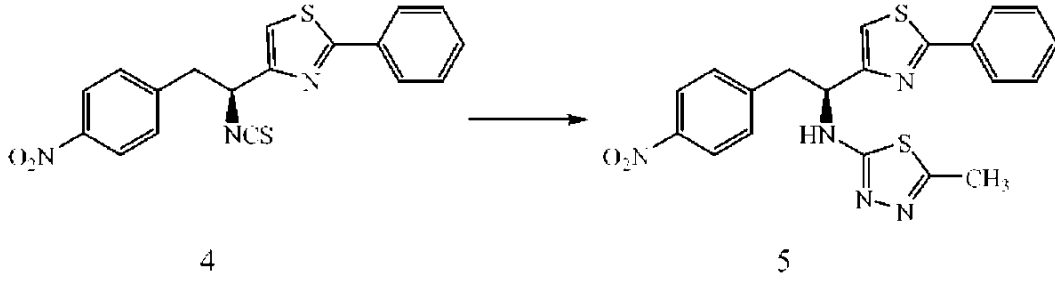
Reaksiyon maddeleri ve koşullar: (b) 48% HBr, THF; 0 °C, 1.5 saat.



Reaksiyon maddeleri ve koşullar □(c) CH₃CN; geri akış 2 saat.

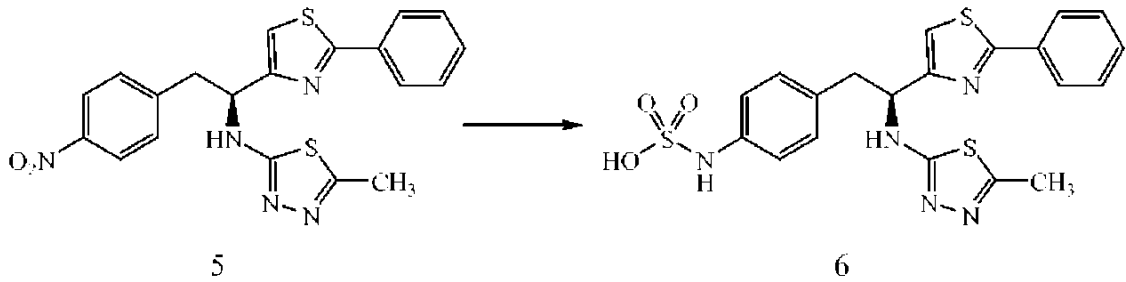


Reaksiyon maddeleri ve koşullar (d) tiofosgen, CaCO₃, CCl₄, H₂O; oda sıcaklığında 18 saat.



Reaksiyon maddeleri ve koşullar (e)(i) CH₃C(O)NHNH₂, EtOH; geri akış 2 saat.

5 (ii) POCl₃, oda sıcaklığında 18 saat; 50 °C 2 saat



Reaksiyon maddeleri ve koşullar (f) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridin, NH₄OH.

ÖRNEK 1

10 (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asit (6)

[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-okso-propil]-karbamik asit *tert*-butil esterin (1) hazırlanması THF (20mL) içerisindeki 2-(S)-*tert*-butoksikarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propyionik aside (1.20 g, 4.0 mmol) 0 °C solüsyonuna damla damla trietilamin (0.61 mL, 4.4 mmol) eklenmiştir ve bunu müteakip izo-butyl kloroformat (0.57 mL, 4.4 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 20 dakika karıştırılmış ve filtrelenmiştir. Filtrat 0°C'de diazometan (~16 mmol) eter solüsyonuyla işlenmiştir. Reaksiyon karışımı 3 saat süresince oda sıcaklığında karıştırılmış ve konsantre edilmiştir. Artık madde, EtOAc içerisinde çözündürülür ve art arda su ve tuzlu su ile yıkanır, kurutulur (Na₂SO₄), filtrelenir ve vakumla konsantre edilir. Kalan artık madde, açıkta bir katı halinde 1.1 g (% 82 verim) istenen ürünü vermek üzere silika (heksan / EtOAc 2: 1) üzerinde saflaştırılmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 13.8 ve 6.6, 1H), 3.06 (dd, J = 13.5 ve 6.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

25 [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-okso-propil]-karbamik asit *tert*-butil esterin (2) hazırlanması

THF (5mL) içerisindeki [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-okso-propil]-karbamik asit *tert*-butil ester, 1, (0.350 g, 1.04 mmol) solüsyonuna 0 °C'de %48 sulu Hbr (0.14 mL, 1.25 mmol) damla damla eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 1.5 dakika karıştırıldıktan sonra Na₂CO₃ ile 0 °C'de sönümlenmiştir. Karışım EtOAc (3x25 mL) ile özütlenir ve birleştirilen organik ekstratlar tuzlu su ile yıkanır, kurutulur (Na₂SO₄), filtrelendir ve vakumda konsantre hale getirilir ve bir daha saflaştırılabileceğinden, bir sonraki aşamada kullanılan istenen ürün 0.400 g olarak elde edilir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.80 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

(*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamin hidrobromür tuzunun (3) hazırlanması: [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-okso-propil]-karbamik asit -*tert*-butil ester, 2, (1.62 g, 4.17 mmol) ve benzotioamidin (0.630 g, 4.59 mmol) karışımı CH₃CN (5 mL) içerisinde 24 saat boyunca geri akışa tabi tutulmuştur. Reaksiyon karışımında sıcaklığın soğutulmuş ve dietil eter (50mL) solüsyona eklenmiştir ve oluşan çökelti filtreleme ile toplanmıştır. Katı madde istenilen üründen 1.059 g (63%) elde etmek için vakum altında kurutulmuştur. ESI+MS 326 (M+1).

(*S*)-4-(1-izotiosiyano-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazolün (4) hazırlanması: CCl₄/su (10:7.5 mL) içerisindeki (*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etanamin hidrobromür tuz, 3, (2.03g, 5 mmol) ve CaCO₃ (1 g, 10 mmol) solüsyonuna tiosofgen (0.46 mL, 6 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldıktan sonra CH₂Cl₂ ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrıldı ve sulu katman CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilmiş olan organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmış, kurutulmuş (Na₂SO₄), istenilen üründen 1.71g (93%) oranında elde etmek için silika (CH₂Cl₂) üzerinde saflaştırıldıktan sonra bir kalıntı elde edilmesi için vakumda konsantre edilmiştir. ESI+ MS 368 (M+1).

(*S*)-5-metil-*N*-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-aminin (5) hazırlanması: EtOH (5 mL) içinde (*S*)-4-(1-izotiosiyano-2-(4-nitrofenil) -etil) -2-feniltiazol, 4, (332 mg, 0.876 mmol) ve asetik hidrazid (65 mg, 0.876 mmol) solüsyonu 2 saat süresince geri akışa tabi tutulmuştur. Solvent azaltıldıktan sonra çökelti artı madde, POCl₃ (3 mL) içinde çözülmüş ve nihai çözelti, oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldıktan sonra, çözelti, 2 saat boyunca 50 °C'ye kadar ısıtıldı. Solvent vakumda elimine edilmiştir ve artı madde EtOAc (40 mL) içinde çözülmüştür ve elde edilen solüsyon pH değeri yaklaşık 8 kalana kadar IN NaOH ile işlenmiştir. Solüsyon EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilmiş olan organik katmanlar EtOAc ile yıkanmış, organik katmanlar birleştirilmiş, tuzlu su ile

yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve istenilen üründen katı olarak 0.345 g (93%) elde edilmesi için vakumda konsantre edilmiştir. ¹H NMR (CDCl₃) 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H). ESI+ MS 424 (M+1).

5

(S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asidin hazırlanması (6): (S)-5-Metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amin, 5, (0.404 g, 0.954 mmol) karışım MeOH (5 mL) içerisinde çözümüştür. Pd / C (50 mg, % 10 ağırlık/ağırlık) ilave edilmiş ve karışım, bir reaksiyonun tamamlandığında karar verilene kadar bir hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir CELITE™ yatağı boyunca filtrelenmiş ve çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılmıştır. Ham ürün piridin (4mL) içerisinde çözünmüş ve SO₃-piridin (0.304 g, 1.91 mmol) ile işlenmiştir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra % 7'lik bir NH₄OH (50 mL) çözeltisi ilave edilmiştir. Karışım daha sonra konsantre edilmiş ve elde edilen kalıntı miktar amonyum tuzu olarak istenilen ürünü 0.052 g (11% verim) miktarında elde etmek için ters faz preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ¹H (CD₃OD): δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.04 (q, 4H, J=9.0 Hz), 5.18 (t, 1H, J=7.2 Hz), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). ESI- MS 472 (M-1).

20 Aşağıda, nihai bileşiği bir serbest asit olarak izole etmek için genel bir prosedür izlenmektedir.

Aril nitro grubunun serbest amine indirgenmesi:

Bir Parr hidrojenasyon kabına nitro bileşiği [örneğin ara madde5] (1.0 eşdeğer) ve Pd/C (C üzerinde %10Pd, %50 iletken, Degussa tipi E101 NE/W, 2.68 g, 15 ağırlık %) katı olarak yüklenmektedir. Bir süspansiyon sağlamak için MeOH (15 mL/g) eklenmiştir. Kap bir Parr hidrojenasyon aparatı üzerine eklemiştir. Kap, inert bir N₂ (3 x 20 psi) ile doldurma / vakum boşaltma işlemine tabi tutulmuş, ardından H₂ ile aynı prosedür (3 x 40 psi) uygulanmıştır. Kap H₂ ile doldurulmuş ve ~40 saat süresince 40 psi'de çalkalanmıştır. Kap boşaltılmıştır ve atmosfer N₂ (5 x 20 psi) ile arındırılmıştır. Bir alikot filtrelenmiş ve dönüşümü tamamlamak için HPLC ile analiz edilmiştir. Süspansiyon, katalizörü çıkarmak için bir selit yastığı vasıtasıyla filtrelenmiş ve homojen sarı filtre ürünü ilave saflaştırmaya tabi tutulmadan kullanılan istenilen ürünün elde edilmesi için döner buharlaştırma ile konsantre edilmektedir.

35

Serbest sülfamik asidin hazırlanması 100mL RBF serbest amin (1.0 eşdeğer) ile yüklenmiş ve yukarıda açıklanan adımla hazırlanmıştır. Asetonitril (5 mL / g) eklenmiş ve tipik olarak sarı turuncu renkte olan sarı süspansiyon oda sıcaklığında karıştırılmıştır. İkinci bir 3 boyunlu RBF, SO₃⁻ pir (1.4 eşdeğeri) ile yüklenmiştir ve asetonitril (5mL/g) ve süspansiyon oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Amini içeren reaksiyon solüsyonu turuncudan kırmızı turuncuya kadar bir renk olana kadar her iki süspansiyon hafifçe ısıtılmıştır (tipik olarak yaklaşık 40-45 °C). Çözelti içeren bu substrat, 35 ° C'de SO₃⁻ piridin karıştırma süspansiyonuna bir porsiyon halinde dökülmüştür. Ortaya çıkan opak karışım yavaş yavaş oda sıcaklığında soğumaya bırakılırken kuvvetli bir şekilde karıştırılmıştır. 45 dakika karıştırıldıktan sonra veya reaksiyonun HPLC ile tamamlandığı belirlendikten sonra, renkli süspansiyona su (20 mL / g) ilave edilerek yaklaşık 2.4 pH değerine sahip homojen bir solüsyon elde edilmiştir. Konsantre H₃PO₄ pH'ı yaklaşık olarak 1.4'e düşürmek için yavaş yavaş ilave edilmiştir. Bu pH ayarlaması sırasında, beyazımsı bir çökelti tipik olarak oluşmakta ve çözelti, ilave bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaktadır. Süspansiyon filtrelenmiş ve filtre pastası filtrat ile yıkanmıştır. İstenilen ürünü serbest asit olarak elde etmek için filtre pastası önceden havayla kurutulmuştur.

Aşağıdakiler, mevcut tarifnameye uygun bileşiklerin örnekleridir.

(S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenil sülfamik asit: ¹H (CD₃OD): δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 5.29 (t, 1H, J=6.9 Hz), 3.35-3.26 (m, 2H).

4-((S)-2-(5-Propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit: ¹H (CD₃OD): δ 7.59-7.54 (m, 2H), 7.17-7.03 (m, 6H), 5.13 (t, 1H, J=7.2 Hz), 3.32-3.13 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.76-1.63 (h, 6H, J=7.4 Hz), 0.97 (t, 3H, J=7.3 Hz).

4-((S)-2-(5-Benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit: ¹H (CD₃OD): δ (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 5H), 7.05-6.94 (m, 6H), 5.04 (t, 1H, J=7.1 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.22-3.04 (m, 2H).

5-(3-Metoksibenzil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-thiadiazol-2-amin: ¹H (CD₃OD): δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.33 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.23-7.12 (m, 6H), 6.94-6.91 (m, 3H), 5.22 (t, 1H, J=7.1 Hz), 4.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.26 (m, 2H).

4-((S)-2-(5-Naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit: ¹H (CD₃OD): δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 6H), 7.11-7.00 (m, 6H), 5.08 (t, 1H, J=7.1 Hz), 4.63 (s, 2H), 3.26-3.08 (m, 2H).

4-((S)-2-(5-((Metoksikarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino) -2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit: $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.48-7.44 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 6H), 5.02 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 4.30 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22-3.02 (m, 2H).

5 4-((S)-2-(5-((2-Metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenil-sülfamik asit: $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.09-7.03 (q, 4H, $J=8.7$ Hz), 5.14 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 4.28 (s, 2H), 3.33-3.14 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).

10 HPTP- β 'nin inhibisyonu, anjiopietin reseptör tirozin kinaz, Tie-2 ve VEGF reseptör tirozin kinaz VEGFR2 de dahil olmak üzere endotelial reseptör tirozin kinazların aktivitesini arttırmak için elemanlar sağlar ve böylece doku kan akışının yetersiz olduğu hastalıkların tedavi eder. Mevcut tarifnamenin bileşikleri, anjiogenezin ve endotelial reseptör tirozin kinazların diğer aktivitelerinin düzenlenmesini sağlayan elemanlar olarak görev yapmaktadırlar. Bu doğrultuda, mevcut buluş *diğerlerinin yanısıra*, karşılanmamış olan tıbbi bir ihtiyaca ele
15 almaktadır

Etkili insan proteini tirozin fosfataz beta (HPTP- β) önleyicilerinin bileşimlerinin sağlanması ve böylece doku kan akışının yetersiz olduğu veya kan akışının artması faydalı olacağı bozukluklarda anjiogenez, kan damar tadilatı ve endotelial reseptör tirozin kinazların diğer
20 aktivitelerini düzenleyen elemanların sağlanması İnsan protein tirozin fosfataz inhibitörlerinin etkisi birden çok insan hastalığı koşulu ve bozukluklarına etki etmektedir, ve bu bozukluklara aşağıdakiler dahildir;

Vasküler kaçak sendromları Ardelt, A.A. ve ark., Stroke, 36, 337-341 (2005).
25 FORMÜLASYONLAR

Mevcut tarifname mevcut buluşa göre HPTP- β inhibitörlerini içeren bileşimler veya formülasyonlar ile de ilgilidir. Genel olarak mevcut buluşun tarifnamesinin bileşimleri aşağıdakileri içermektedir:

30

a) mevcut tarifnameye uygun, insan prindanotein tirozin fosfataz beta (HPTP- β) inhibitörleri olarak etkili olan etkili miktarda bir veya daha fazla fenilsülfamik asit ve bunun tuzları ve

b) bir veya daha fazla eksipiyen.

35

Mevcut tarifnamenin amaçlarına ulaşmak için, "eksipiyen" ve "taşınabilir" terimleri mevcut açıklamanın tarifleri boyunca birbirlerinin yerine kullanılabılır ve sözü edilen terimler burada "güvenli ve etkili bir farmasötik bileşimin formülasyonunun uygulanmasında kullanılan bileşenler" olarak tanımlanabilir ."

5

Formülü geliştiren, eksipiyenlerin güvenli, stabil ve işlevsel bir farmasötik sağlanmasında kullanılabılır, iletim için toplam araç sadece bir parçası olarak işlev göstermediğini ama aynı zamanda etken maddenin bir alıcısı tarafından etkili emilimin elde edilmesi için araçlar olarak da işlev gösterdiğini anlayacaktır. Bir eksipiyen basit ve doğrudan inert bir dolgu maddesi olabilir veya burada kullanılan bir yardımcı madde, malzemelerin mideye emniyetle verilmesini sağlamak için bir pH dengeleyici sistemin veya kaplamanın parçası olabilir. Formül geliştirici, mevcut açıklamanın bileşiklerinin hücre potansi, farmakokinetik özellikleri ve geliştirilmiş oral biyolojik kullanılabilirliğe sahip olması gerçeğinden de yararlanabilir.

10

15 Aşağıdakiler, mevcut tarifnameye uygun bileşimlerin örnekleridir:

a) mevcut buluşa göre bir ya da daha fazla fenilsülfamik asidin yaklaşık 0.001 mg ile yaklaşık 1000 mg'ı ve

b) bir ya da daha fazla eksipiyen.

20

Mevcut buluşa göre bir diğer yapılandırma aşağıdaki bileşimlerle ilgilidir:

a) mevcut buluşa göre bir ya da daha fazla fenilsülfamik asidin yaklaşık 0.01 mg ile yaklaşık 100 mg'ı ve

25

b) bir ya da daha fazla eksipiyen.

Mevcut buluşa göre bir diğer yapılandırma aşağıdaki bileşimlerle ilgilidir:

a) mevcut buluşa göre bir ya da daha fazla fenilsülfamik asidin yaklaşık 0.1 mg ile yaklaşık 10 mg'ı ve

30

b) bir ya da daha fazla eksipiyen.

Burada kullanılan "etkili miktar" terimi, "arzulanan veya terapötik sonucu elde etmek için gerekli dozajlarda ve süre boyunca etkili bir veya daha fazla fenilsülfamik asit miktarı" anlamına gelir. Etkili bir miktar, tedavi edilen insan veya hayvanın hastalık durumu, yaş,

35

cinsiyeti ve ağrı gibi teknolojide bilinen faktörlere göre değişebilir. Buradaki örneklerde belirli dozaj rejimleri tarif edilmiş olsada, teknikte uzman bir kişi, dozaj rejiminin optimum terapötik tepki sağlamak üzere değiştirilebileceğini takdir edecektir. Böylece tam bir «etkili miktar» belirlenmesi mümkün değildir. Örneğin, birkaç bölünmüş dozlar günlük olarak uygulanabilir veya doz, terapötik durumun gerektirdiği şekilde orantı olarak azaltılabilir. Buna ek olarak, bu buluşun bileşimleri, terapötik bir miktara ulaşmak için gerekli olduğu kadar sık uygulanabilmektedir.

KULLANIM YÖNTEMİ

Mevcut buluş İstem 1’de tarif edildiği üzere vasküler leak sendromunun tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bileşikler ile ilgilidir.

PROSEDÜRLER

İn vitro ve in vivo anjiogenez modelleri kullanılarak tarama testleri

Buluşun bileşikleri teknikte bilinen anjiogenez deneyleri ile taranabilmektedir. Bu tür deneyler, kültür hücrelerinde kan damar büyümesinin vaskillerini ölçen in vitro analizler veya doku eksplantlarından vasküler yapıların oluşumunu ve doğrudan veya dolaylı olarak kan damarının büyümesini ölçen in vivo deneyleri içerir (Auerbach, R., ve ark. (2003)). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., ve ark. (2001). Lab Invest 81, 439-452).

1. Anjiogenezin in vitro modelleri

Mevcut buluşta kullanıma uygun in vitro modeller, kültürlenmiş endotel hücreleri veya doku eksplantları kullanılarak ve "anjiogenik" hücre tepkileri üzerindeki veya kan kılcal benzeri yapıların oluşumu üzerindeki etkilerini ölçer. İn vitro anjiogenez tahlillerine örnekler, endotel hücre göçü ve proliferasyonu, kılcal tüp oluşumu, endotel filizlenme, aortik halka eksplant testi ve civciv aortik ark deneyi içerir.

2. Anjiogenezin in vivo modelleri

Mevcut açıklamada kullanıma uygun in vivo ajanlar veya antikorlar, büyüme faktörlerinin varlığında veya yokluğunda (örn., VEGF veya anjiopietin 1) lokal veya sistemik olarak

uygulanır ve yeni kan damar büyümesi bir hemoglobin içeriği veya fluoresan gösterge gibi bir temsili göstergenin ölçülmesi ile doğrudan gözlem sayesinde ölçülebilir. İn vitro anjiogenez deneylerine örneklerle civ civ koryoalantoik membran deneyi, kornea'ya ait anjiogenez deneyi, ve MATRIGEL™ plug deneyi dahildir.

5

3. İskemik Dokuların Vaskülarizasyonunun Belirlenmesi için Prosedürler.

Bir dokunun istenmeyen vasküler tıkanıklığa bağlı iskemik hasarlanma riski altında olup olmadığına belirlemek için standart rutin teknikler mevcuttur. Örneğin, miyokardiyal hastalıklarda bu yöntemler, çeşitli görüntüleme teknikleri (örn. Radyoterap metodolojileri, x-ışını ve MRI) ve fizyolojik testleri içerir. Bu nedenle, vasküler oklüzyonlardan etkilenen veya etkilenme riski bulunan dokulardaki iskemi önlemede veya hafifletmede etkili bir araç olarak anjiogenezin indüklenmesi kolaylıkla belirlenebilir.

10

15 Teknikte uzman bir kişi, standart teknikler kullanarak dokunun vaskülarizasyonunu ölçebilir. Bir konuda vaskülarizasyonun ölçümüne örnek olarak SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi); PET (pozitron emisyon tomografisi); MRI (manyetik rezonans görüntüleme); ve bunların kombinasyonu, tedaviden önce ve sonra dokuya kan akışını ölçerek. Anjiyografi, makroskopik vaskülaritenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Küçük damar düzeyinde vaskülariteyi ölçmek için histolojik değerlendirme kullanılabilir. Bu ve diğer teknikler, Simons ve ark, "Clinical trials in coronary angiogenesis," Circulation, 102, 73-86 (2000)'de tartışılmıştır.

20

HPTPβ (IC₅₀μM) ve PTP1B (IC₅₀μM) aktivitesi örnekleri aşağıdaki Tablo I'de listelenmiştir.

25

Tablo I

Bileşik	HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
(S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asit	0,003	1,4
(S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asit	0.046	3.7
4-((S)-2-(5-Propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asit	0.0002	4.71
4-((S)-2-(5-Benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil) fenilsülfamik asit	0.0006	3.86
4-((S)-2-(5-((Metoksikarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino) -2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit	0.002	1.55

4-((S)-2-(5-((Metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil)fenilsülfamik asit		9×10^{-6}	0.58
---	--	--------------------	------

Mevcut buluşun belirli düzenlemeleri gösterilmiş ve tarif edilmiş olmakla birlikte, teknik alanda uzman kişiler, buluşun kapsamından ve ana fikrinden ayrılmadan çeşitli değişiklikler ve tadilatları yapabileceğini açıkça görecektir.

5

10

15

20

25

30