

ÖZET

KANSER HASTALIĞINA KARŞI İLAÇ ADAYI OLABİLECEK ÖZGÜN METİL JASMONAT TÜREVLERİ

5 Mevcut buluş, özgün ve kanser hastalığı ve/veya bu hastalığı oluşturan mekanizmalar üzerinde etkili aktif metil jasmonat analoglarına, söz konusu analogların/türevlerin sente yöntemlerine ve bunların kanser ve kansere neden olan hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkindir.

10

15

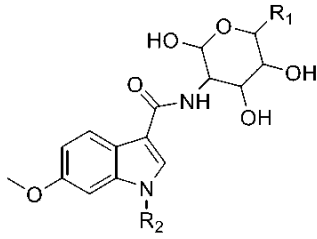
20

İSTEMLER

- Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX ile gösterilen bir veya daha fazla molekül olup; söz konusu

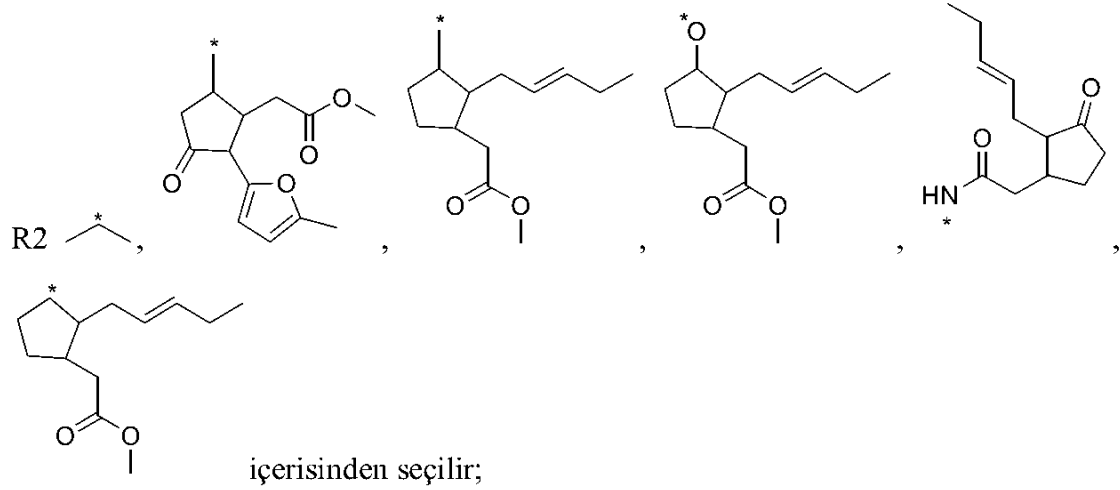
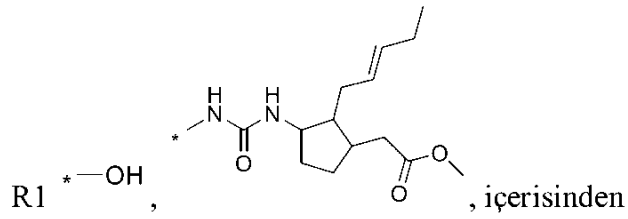
5

A) Formül II



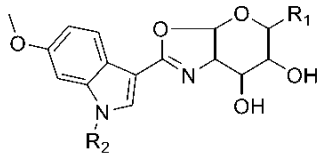
10 Formül II

Burada



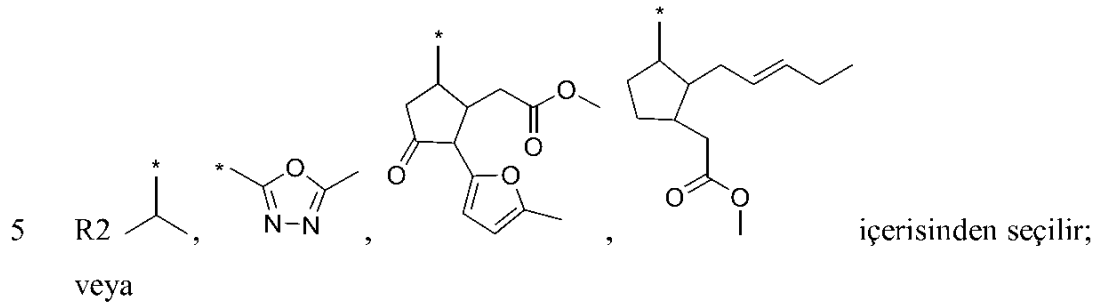
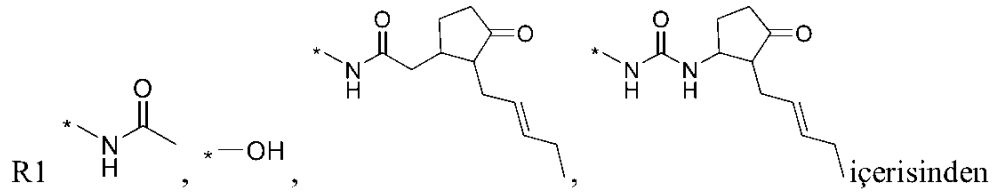
15 veya

B) Formül III

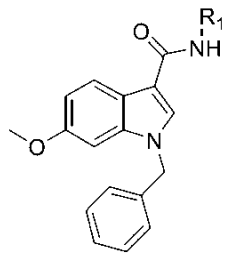


Formül III

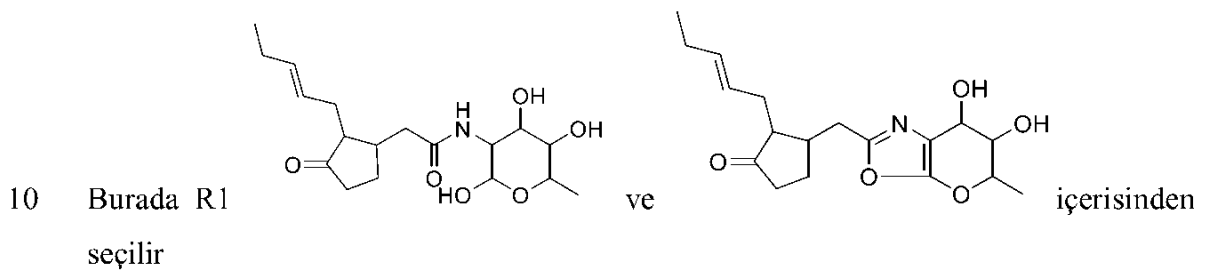
Burada



C) Formül IV

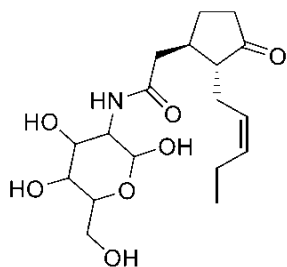


Formül IV



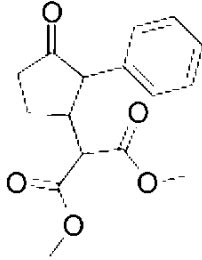
Veya

D) Formül V



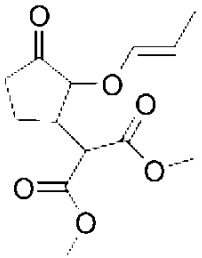
Formül V

E) Formül VI, veya

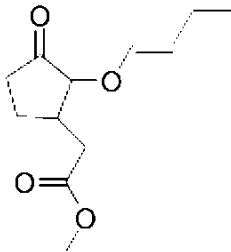


5 Formül VI

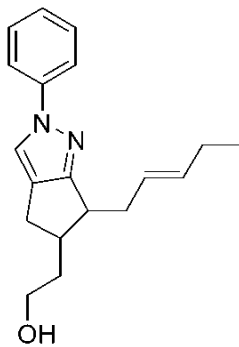
F) Formül VII, veya



10 G) Formül VIII

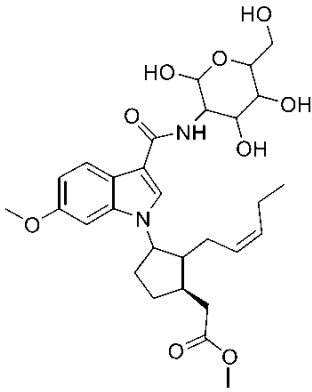


H) Formül IX

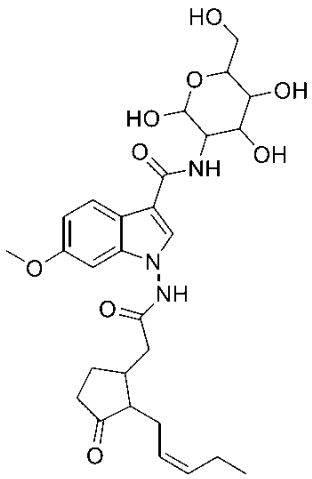


15 Formül IX veya bunların tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarıdır.

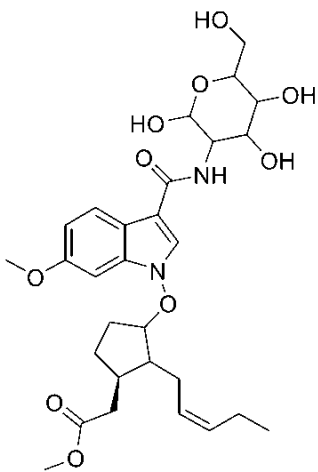
2. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.1'dir.



5 3. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.2'dir.

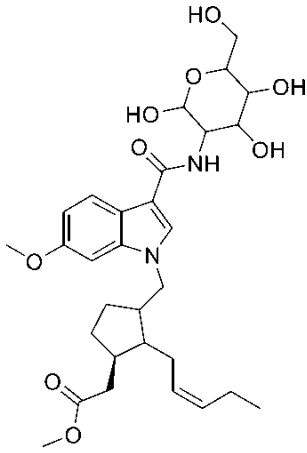


4. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.3'tür.

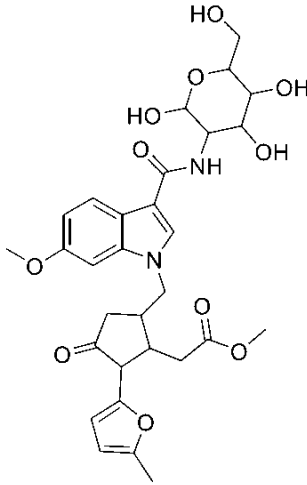


10

5. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.4'tür.

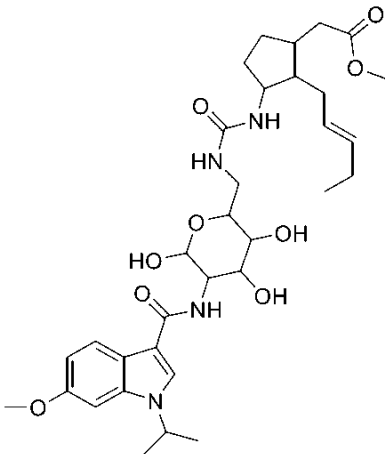


6. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.5'dir.

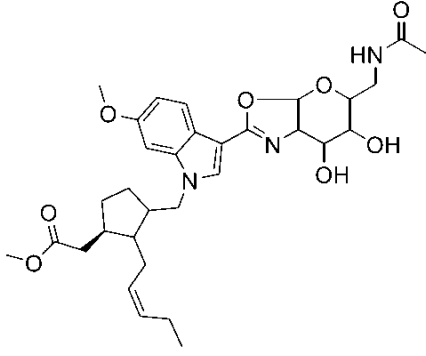


5

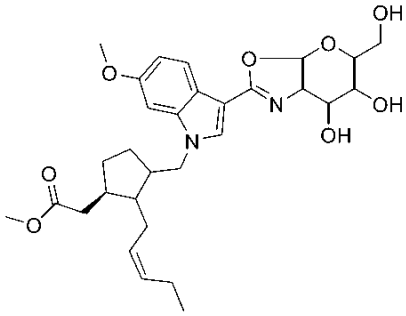
7. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül II.6'dır.



8. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül III.1'dir.

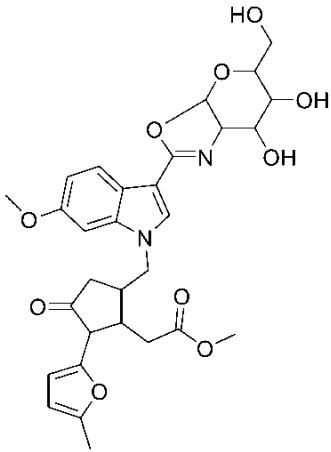


9. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül III.2'dir.

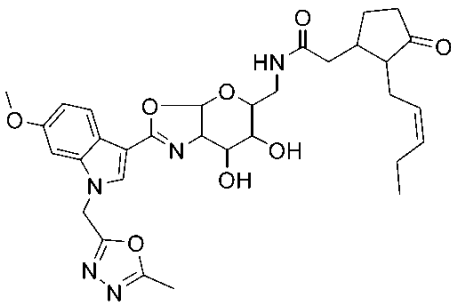


5

10. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül III.3'tür.

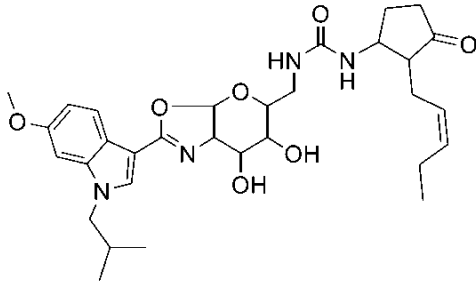


11. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül III.4'tür.

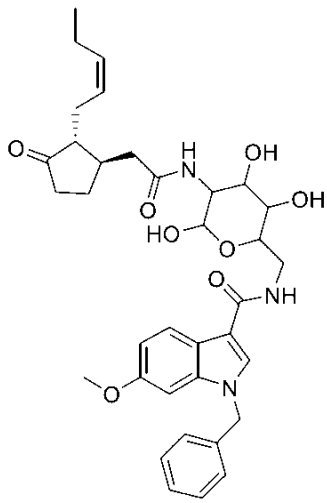


10

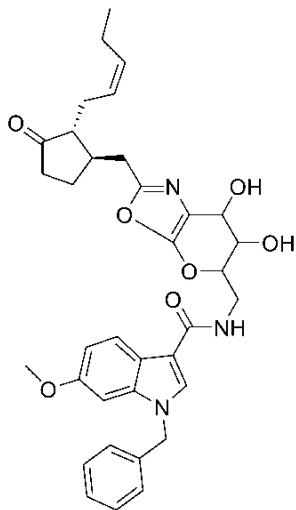
12. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül III.5'tir.



5 13. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül IV.1'dir.

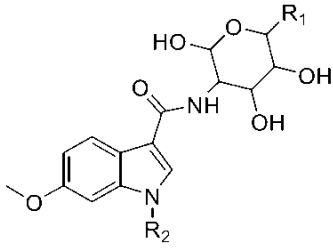


14. İstem 1'e göre bir molekül olup Formül IV.2'dir



15. Heksokinaz-2 (HK-2) inhibitörü olarak kullanılmak üzere Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX ile gösterilen bir veya daha fazla molekülün;

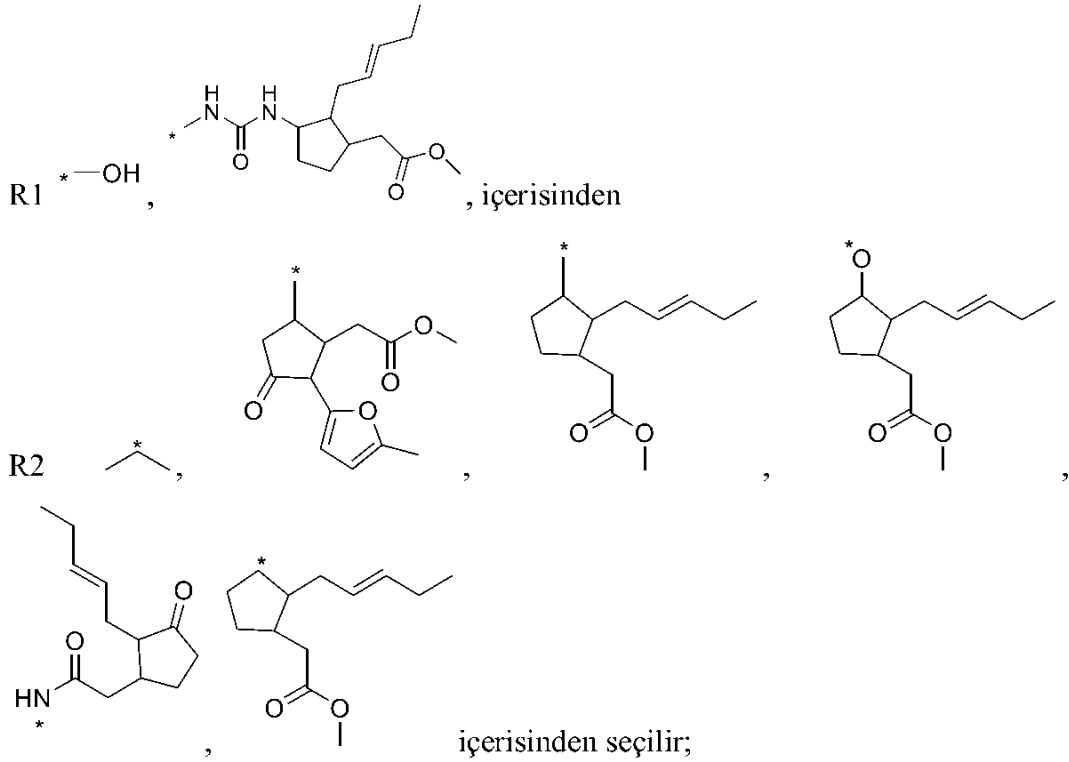
5 A) Formül II



Formül II

Burada

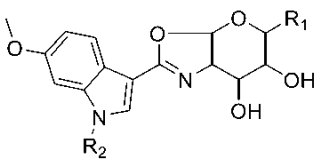
10



veya

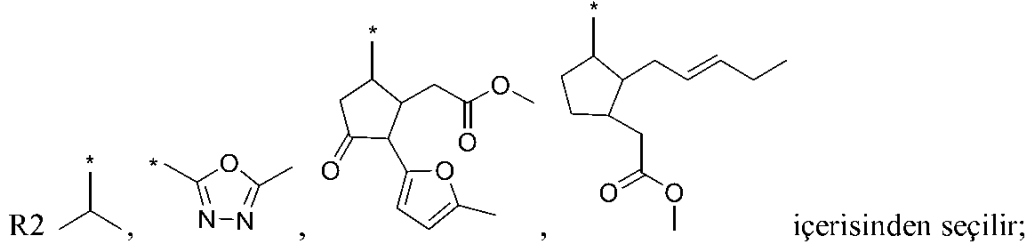
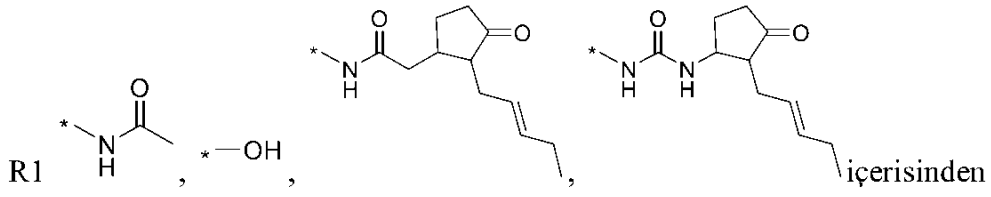
15

B) Formül III



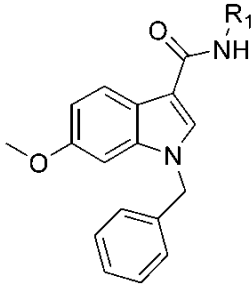
Formül III

Burada

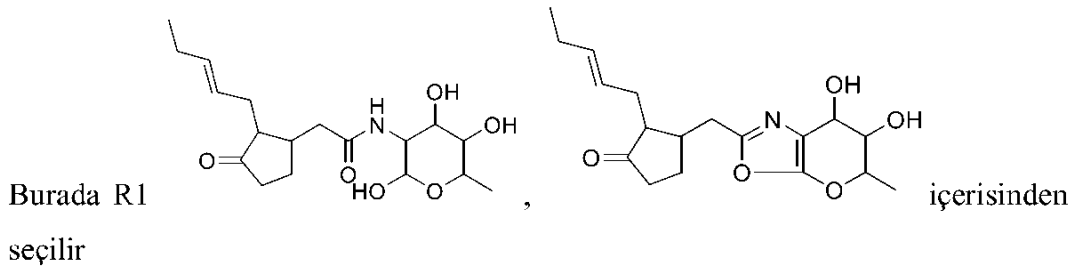


veya

5 C) Formül IV



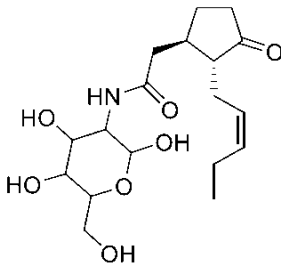
Formül IV



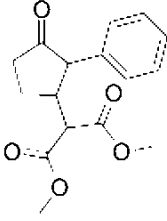
seçilir

10 Veya

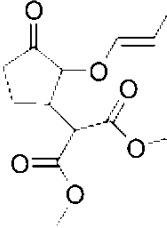
D) Formül V, veya



E) Formül VI, veya

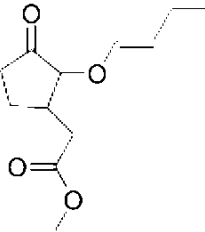


F) Formül VII, veya

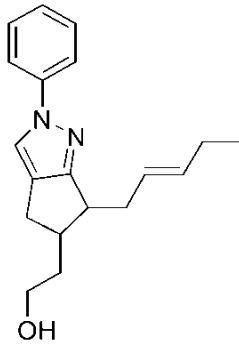


5

G) Formül VIII, veya



H) Formül IX



10 veya bunların tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımları.

16. İstem 1-14'e göre Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII, Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren farmasötik bileşimler.

15 17. İstem 16'ya göre bir farmasötik bileşim olup en az bir veya daha fazla yardımcı madde içerir.

18. İstem 16 ve 17'ye göre bir farmasötik bileşim olup en az bir diğer etken madde içerir.

19. İstem 18'e göre bir farmasötik bileşim olup diğer etken madde antikanser maddeler, nükleosit analogları, antifolatlar, diğer metabolitler, topoizomera I inhibitörleri, antrasiklinler, podofilotoksinler, taksanlar, vinka alkaloidleri, alkilleyici maddeler, platin bileşikler, antihormonlar, radyofarmasötikler, monoklonal antikorlar, tirozin kinaz inhibitörleri, rapamisin'in memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri, retinoidler, bağışıklık sistemini düzenleyici maddeler, histonedeasetilaz inhibitörleri ve diğer maddelerden oluşan bir grubun içerisinde seçilir.

TARİFNAME

KANSER HASTALIĞINA KARŞI İLAÇ ADAYI OLABİLECEK ÖZGÜN METİL JASMONAT TÜREVLERİ

5

Teknik Alan

Mevcut buluş, özgün ve kanser hastalığı ve/veya bu hastalığı oluşturan mekanizmalar üzerinde etkili aktif metil jasmonat analoglarına, söz konusu analogların/türevlerin sentez yöntemlerine ve bunların kanser ve kansere neden olan hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasına ilişkindir.

10

Bilinen Teknik

Kanser, dünyada en fazla ölüme sebebiyet veren hastalıklardan birisidir. Kanser oluşumunu ve ilerleyişini karakterize eden on tane nitelik belirlenmiştir. Bunlardan en yakın zamanda belirlenen ise kanser metabolizmasıdır. Kanserli hücreler büyüyüp dokuya yayılmak ve daha sonra vücudu istila etmek için enerji almak, yani beslenmek zorundadır; bu da glikoz ile mümkün olur. Bu nedenle kanserde enerji metabolizması ve Warburg Etkisini hedefleyen terapötik ajanların geliştirilmesi konusunda ciddi araştırmalar yapılmaktadır. 1926 yılında Warburg'un da belirttiği gibi kanserli hücreler normal hücrelere göre enerji elde etmede farklılıklar gösterirler ve belirli enzimleri daha fazla eksprese ederler, bunların en önemlilerinden birisi de Hekzokinaz-2'dir (HK-2).

15

20

Kanserli hücrelerin enerji metabolizmasının inhibe edilme yollarının en önemlilerinden birisi HK-2 enziminin inhibe edilmesidir. Günümüzde kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların toksisite ve verimlilik problemleri olduğu bilinmektedir. Bu ajanlardan farklı olarak HK-2 hedefine özgü inhibitörlerin geliştirilip kullanılması, kanserli hastalarda hem güvenlik hem de yüksek verimlilik açısından önemli bir gerekliliktir.

25

30

Bu fikri temel alarak, Metil Jasmonat, 2-Deoksiglikoz, 2-Bromopiruvat, Lonidamine gibi moleküller HK-2 inhibitörü olarak geliştirilmeye çalışıldıysa da klinik çalışmalarda etkinlikleri tartışılır durumdadır. Bu sebepten dolayı daha etkili ve spesifik HK-2 inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Buluşun Kısa Açıklaması

Tekniğin bilinen durumu incelendiğinde, kanserli hücrelerin enerji metabolizması üzerinde etki ederek hücrelerin yayılımını durdurmada etkili hekzokinaz-2 (HK-2)

5 inhibitörlerine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

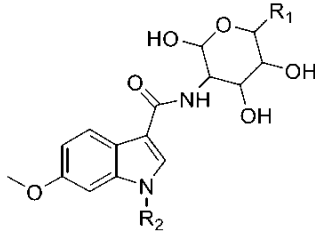
Bu doğrultuda çalışmalar yapan buluş sahipleri özgün metil jasmonat türevleri ve daha farklı yapıya sahip HK-2 inhibitörlerini geliştirmiş ve biyolojik aktivitelerini test etmişlerdir.

Buluşun Detaylı Anlatımı

10 Mevcut buluş Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII veya Formül VIII ile gösterilen bir veya daha fazla moleküle ilişkin olup; söz konusu molekül

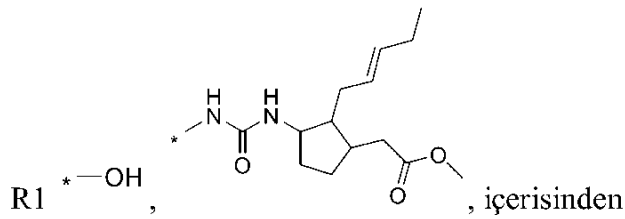
A) Formül II

15

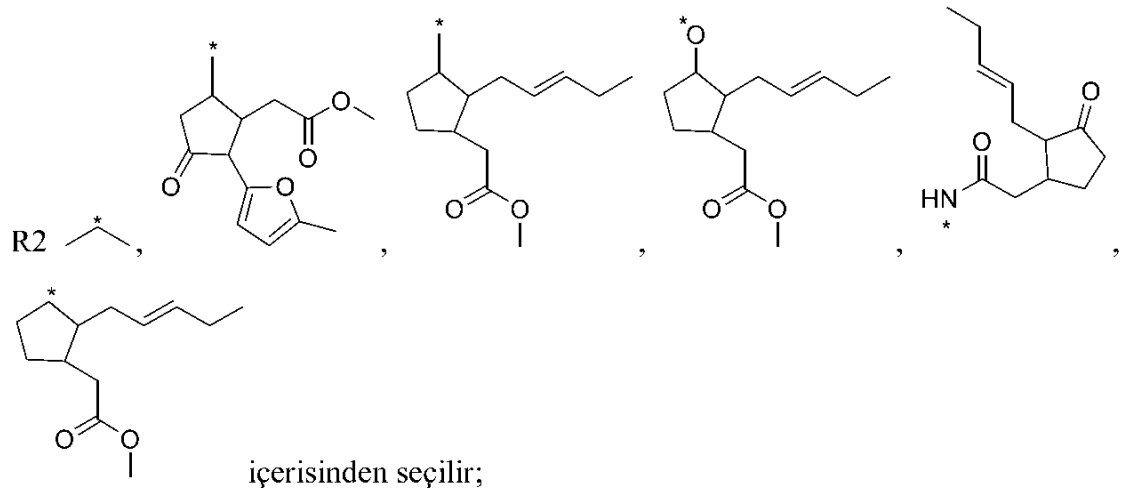


Formül II

Burada

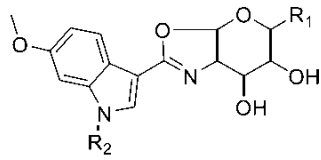


R1 *—OH , , içerisinde



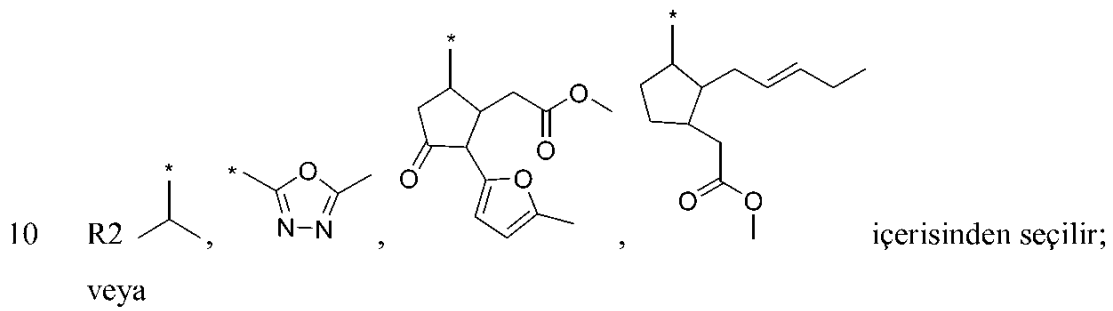
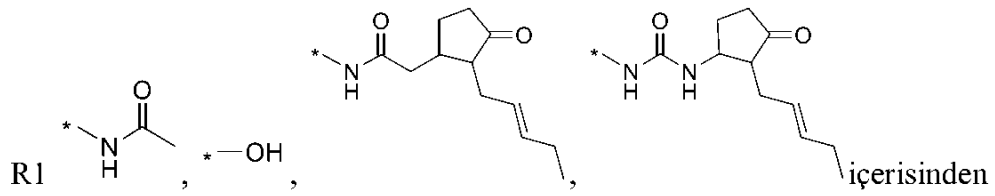
veya

5 B) Formül III

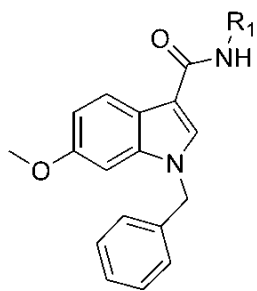


Formül III

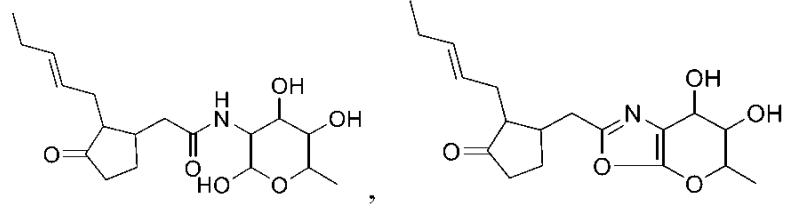
Burada



C) Formül IV



Formül IV

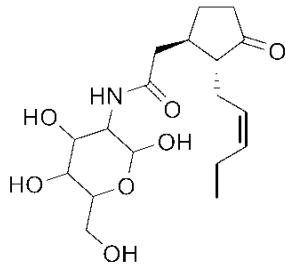


Burada R1

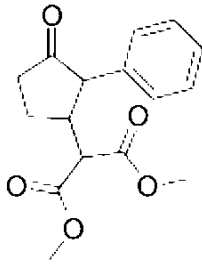
seçilir

Veya

5 D) Formül V, veya

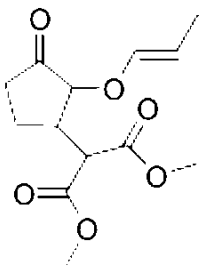


E) Formül VI, veya



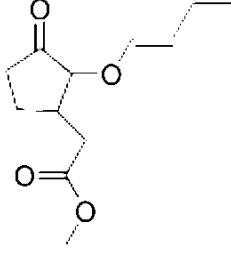
10 Formül VI

F) Formül VII, veya



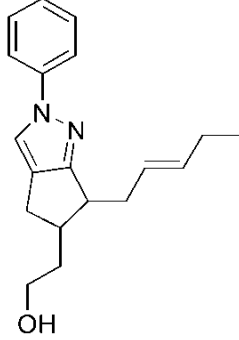
Formül VII

15 G) Formül VIII, veya



Formül VIII

H) Formül IX



5 Formül IX

veya bunların tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarıdır.

- 10 Burada verilen “*” işareti söz konusu tüm R1, R2, R3, R4, R5 gruplarının yapılar bağlandığı noktayı göstermekte olup, bu grupların Formül II, Formül III, Formül IV ile gösterilen ana yapılar * işaretinin olduğu noktadan tek veya çift bağ ile bağlandığını göstermektedir. Siklik/halkalı yapılar üzerinde bulunan “*” işareti söz konusu bağlantının halka üzerinde bağlantı yapmaya müsait herhangi bir atom ile
- 15 yapılabileceğini göstermektedir. Üzerinde * işareti olmayan R grupları direkt olarak halkaya bağlanmaktadır.

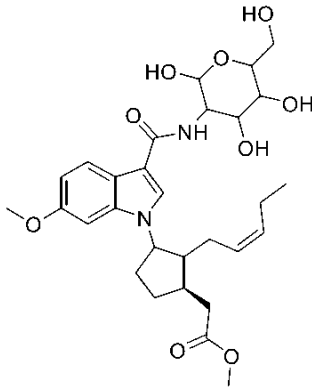
- Buluşun bir uygulamasında, buluşa uygun moleküller Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX ile gösterilen
- 20 moleküllerin prodrugları (ön ilaçları) formunda bulunabilir. Söz konusu prodruglar Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX’daki herhangi bir hidroksil grubunun ester veya karbonat olması veya karboksilik asit grubunun ester formunda olması ile oluşabilir. Buluşun bir

uygulamasında burada bahsi geçen prodruglar in vivo ortamda, örneğin esterin veya karbonat grubunun hidrolize olması aktif moleküle dönüşebilir.

5 Buluşun bir uygulamasında buluşa uygun moleküller resemik karışım halinde bulunabilir veya bir enantiomerden zengin olabilir. Örneğin; buluşa uygun moleküller en az % 30ee, %40 ee, %50ee, %60 ee, %70 ee, %80 ee, %90ee veya %95ee'ye sahip olabilir.

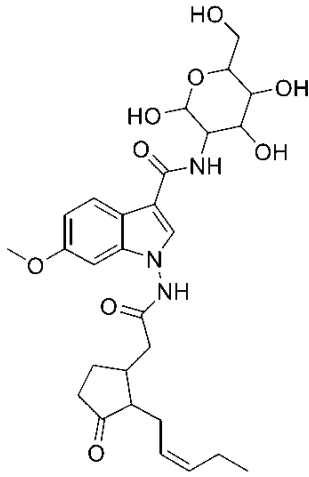
10 Buluşa uygun moleküllerin birden fazla streomerkezi olabilir. Dolayısıyla buluşa uygun moleküller bir veya daha fazla diastomerden zengin olabilir. Örneğin, buluşa uygun moleküller en az %30 de, %40 de, %50 de, %60 de, %70 de, %80 de, %90 de veya %95 de'ye sahip olabilir.

15 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.1 ile gösterilmektedir.



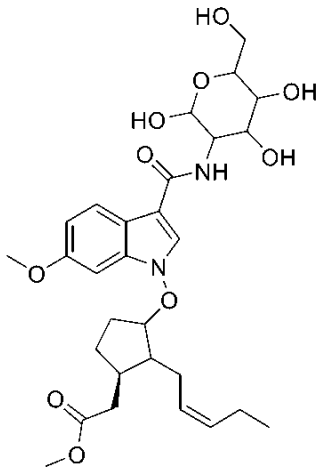
Formül II.1

20 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.2 ile gösterilmektedir.



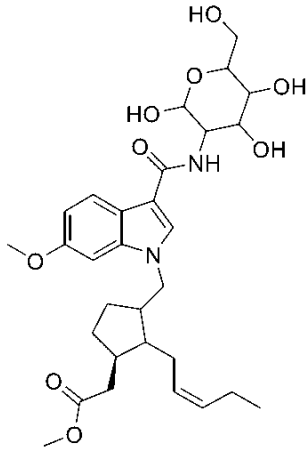
Formül II.2

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.3 ile
5 gösterilmektedir.



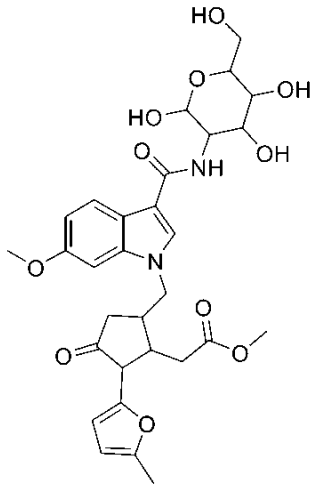
Formül II.3

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.4 ile
10 gösterilmektedir.



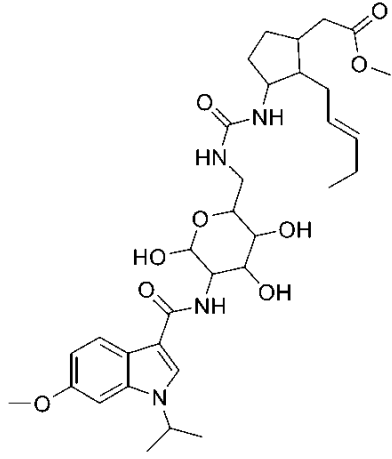
Formül II.4

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.5 ile
5 gösterilmektedir.



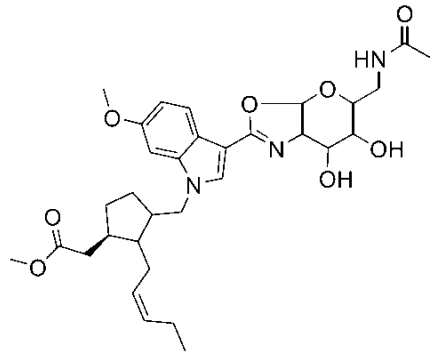
Formül II.5

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül II.6 ile
10 gösterilmektedir.



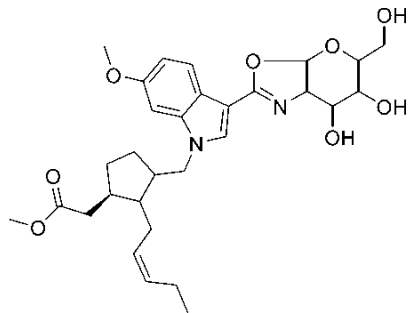
Formül II.6

5 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül III.1 ile gösterilmektedir.



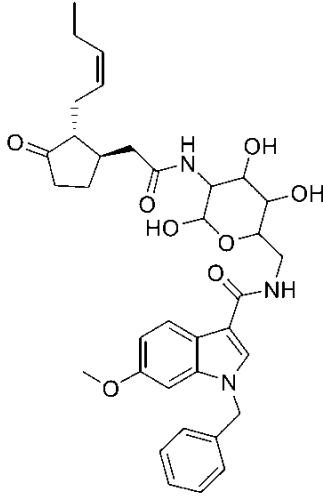
Formül III.1

10 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül III.2 ile gösterilmektedir.



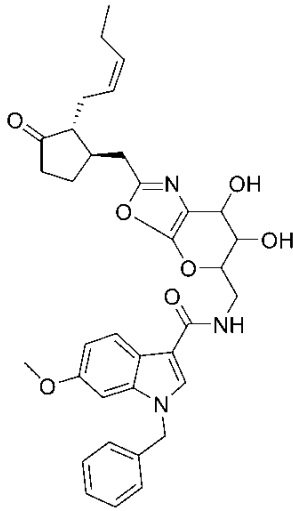
Formül III.2

15 Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül III.3 ile gösterilmektedir.



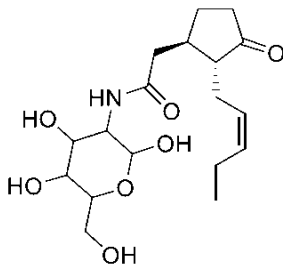
Formül IV.1

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül IV.2 ile
5 gösterilmektedir.



Formül IV.2

Buluşun tercih edilen bir uygulamasında buluşa uygun molekül Formül V ile
10 gösterilmektedir.



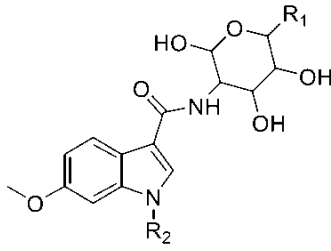
Formül V

Yukarıda spesifik kimyasal yapıları verilen moleküller buluşu açıklamak amaçlı verilmiş olup buluş kapsamı bu moleküllerle sınırlandırılmamaktadır.

- 5 Buluşa uygun Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII, Formül IX ile gösterilen moleküller bilinen teknikte var olan yöntemler kullanılarak hazırlanabilir ve saflaştırılabilir.

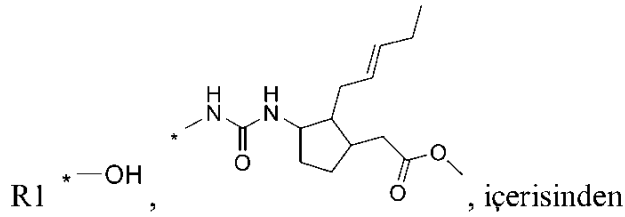
- 10 Bir diğer açıdan mevcut buluş Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX ile gösterilen bir veya daha fazla molekülün HK-2 inhibitörü olarak kullanımına ilişkin olup, söz konusu molekül;

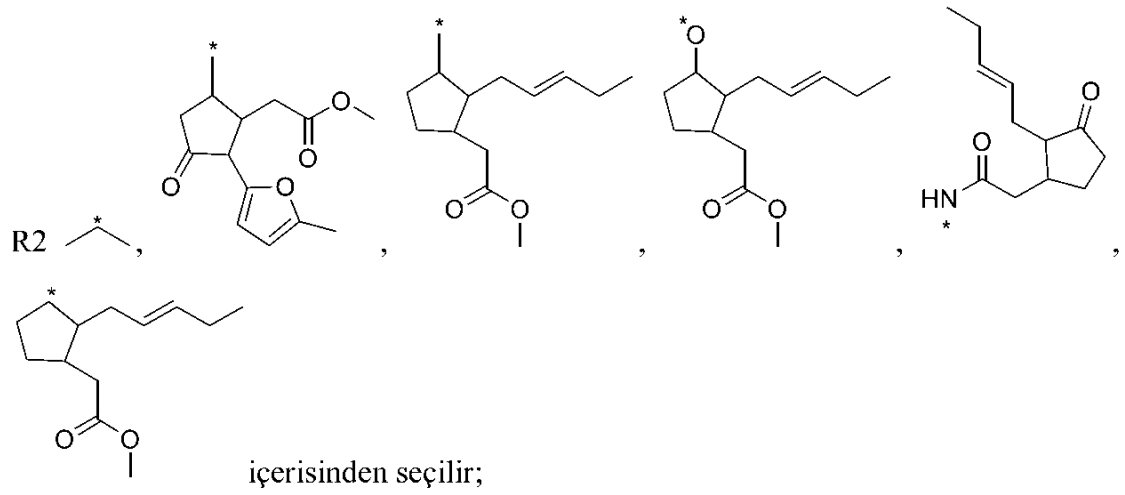
A) Formül II



Formül II

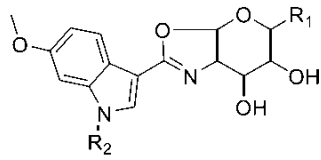
Burada





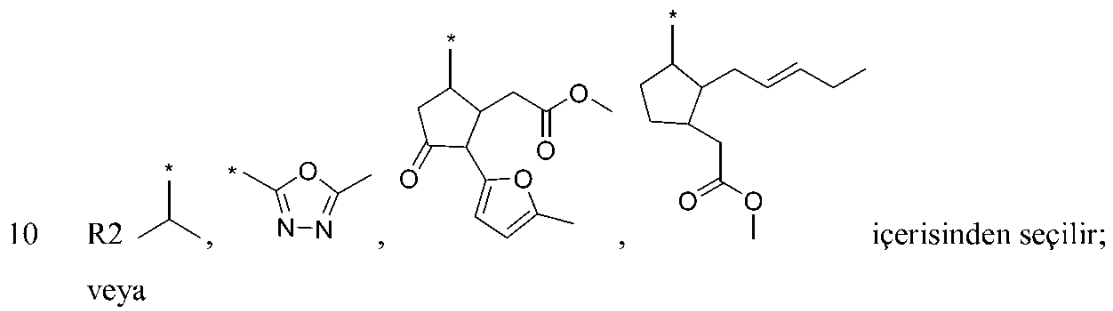
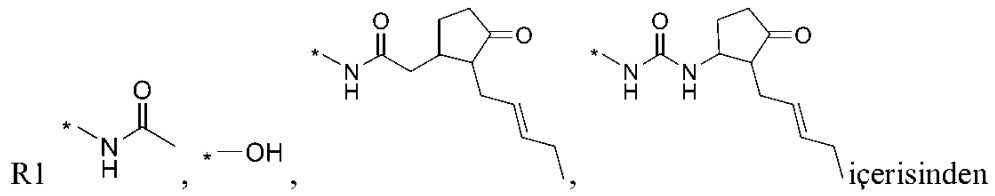
veya

5 B) Formül III

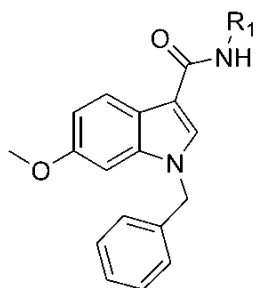


Formül III

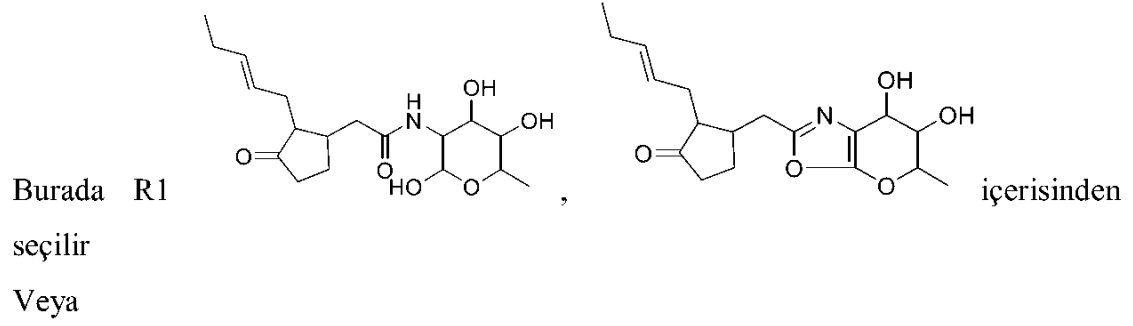
Burada



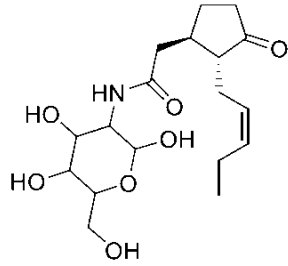
C) Formül IV



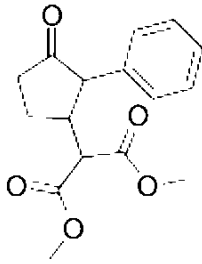
Formül IV



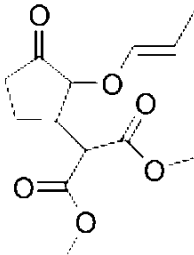
5 D) Formül V, veya



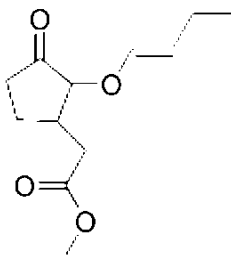
E) Formül VI, veya



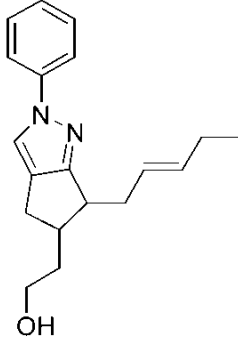
10 F) Formül VII, veya



G) Formül VIII, veya



H) Formül IX



Formül IX

veya bunların tuzları, hidratları, solvatları, polimorfları, optik izomerleri, geometrik izomerleri, enantiomerleri, diastereomerleri ve bunların karışımlarıdır

Bir diğer açıdan, mevcut buluş kanserin tedavisinde veya önlenmesinde kullanılmak üzere Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII ve Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına ilişkindir.

10

Bir diğer açıdan, mevcut buluş kanserin tedavisinde veya önlenmesinde kullanılacak bir ilacın üretiminde Formül II, Formül III, Formül IV, , Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII ve Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının kullanımına ilişkindir.

15

Burada kullanılan şekliyle, "tedavi" ya da "tedavi etme" ifadeleri bir rahatsızlık tarafından tehdit edilen ya da bir rahatsızlığa sahip bir denekte patolojik bir rahatsızlığı karakterize eden en az bir semptomun engellenmesini, azaltılmasını, hafifletilmesini, iyileştirilmesini ya da bloke edilmesini ifade etmektedir.

20

Farklı kanser türlerine ilişkin sınırlayıcı olmayan bir liste aşağıda verilmektedir: karsinomlar, katı dokuların karsinomları, skuamöz hücreli karsinomlar, adenokarsinomlar, sakromlar, gliyomlar, yüksek dereceli gliyomlar, blastomlar, nöroblastomlar, plazmasitomlar, histiositomlar, melanomlar, adenomlar, hipoksik tümörler, miyelomlar, metastatik kanserler ya da genel anlamda kanserler. Burada açıklanan bileşiklerin tedavisinde kullanılabileceği spesifik kanser örnekleri arasında ise B hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma, mikozis fungoides, Hodgkin Hastalığı, mesane kanseri, beyin kanseri, sinir sistemi kanseri, baş ve boyun kanseri, baş ve

25

boynun skuamöz hücreli karsinomları, böbrek kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri benzeri akciğer kanserleri, nöroblastom/gliyoblastom, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri, deri kanseri, karaciğer kanseri, melanom, ağzın, boğazın, yemek borusunun skuamöz hücreli karsinomu, kolon kanseri, rahim ağzı kanseri, rahim ağzı karsinomu, göğüs kanseri ve epitelyal kanser, böbrek kanseri, genitoüriner kanser, pulmoner kanser, yemek borusu karsinomu, baş ve boyun karsinomu, kalın bağırsak kanseri, hemotopietik kanserler; testis kanseri; kolon ve Rektal kanserler, prostat kanseri ya da pankreas kanseri sayılabilir.

10 Buluşa uygun moleküller ayrıca servikal ve anal displazileri, diğer displaziler, ağır displaziler, hiperplazi, tipik olmayan hiperplazi ve neoplazi benzeri kanser öncesi rahatsızlıkların tedavisi için de kullanılabilir.

Burada kullanılan şekliyle "kanser" ve "kanserli" ifadeleri kötü huylu tümörlere işaret etmektedir ya da kontrolsüz hücre büyümesi ile karakterize edilen fizyolojik durumu açıklamaktadır.

15 Burada açıklanan şekliyle, buluş konusu moleküller kanserin tedavisinde ve/veya kanser hastalığından korumada kullanım alanı bulmaktadır. Bu şekilde kullanım açısından bu buluşun konusu moleküller tercihen bir farmasötik bileşim şeklinde uygulanacaktır.

20 Buluşun bir uygulaması Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren farmasötik bileşimlere ilişkindir. Söz konusu farmasötik bileşimler içerisinde Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bir enantiomerden zengin olacak şekilde hazırlanabilir. Enantiomerik olarak zengin olan karışım bir enantiomerin molar olarak örneğin en az %60'ını veya tercihen en az %75'ini, %90'ını, %95'ini veya %99'unu oluşturmasıyla elde edilir. Buluşun bir uygulamasında bir enantiomerden zenginleştirilmiş karışım diğer enantiomeri neredeyse hiç içermeyecek şekilde olabilir. Burada kullanılan neredeyse hiç içermeyecek şekilde ifadesi diğer enantiomerin, zenginleştirilmiş enantiomer miktarının %10'undan az veya %5'inden az veya %3'ünden az veya %2'sinden az veya %1'inden az miktarda bulunmasını ifade etmektedir.

Buluşun bir diğer uygulamasında farmasötik bileşimler içerisinde Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bir diastereomerden zengin olacak şekilde hazırlanabilir. Diastereomerik olarak zengin olan karışım bir diastereomerin molar olarak örneğin en az %60'ını veya tercihen en az %75'ini, %90'ını, %95'ini veya %99'unu oluşturmasıyla elde edilir.

Buluşun bir diğer uygulaması, etken madde olarak Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII veya Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren, Heksokinaz-2 inhibitörü olarak ve/veya kanser tedavisinde kullanıma uygun farmasötik bileşimlere ilişkindir. Söz konusu farmasötik bileşimler buluşa uygun etken maddelerin yanı sıra en az bir veya daha fazla yardımcı madde içerir.

Buluşun bir diğer uygulamasında etken madde olarak Formül II, Formül III, Formül IV, Formül V, Formül VI, Formül VII, Formül VIII, Formül IX veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren farmasötik bileşim en az bir diğer etken madde içerebilir.

Söz konusu diğer etken madde antikanser maddeler, nükleosit analogları, antifolatlar, diğer metabolitler, topoizomeraz I inhibitörleri, antrasiklinler, podofilotoksinler, taksanlar, vinka alkaloidleri, alkilleyici maddeler, platin bileşikler, antihormonlar, radyofarmasötikler, monoklonal antikörler, tirozin kinaz inhibitörleri, rapamisinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri, retinoidler, bağışıklık sistemini düzenleyici maddeler, histonedeasetilaz inhibitörleri ve diğer maddeleri kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir alt gruptan seçilebilir.

Antikanser maddeler, dosetaksel, gemitabin, imatinib, 5-floroürasil, 9-aminokamptotesin, amine-modifiye geldanamisin, doksorubisin, paklitaksel, prokarbazin, hidroksiüre, meso e-klorin, cisplatin ve Radyonüklitler (örneğin ¹³¹I, ⁹⁰Y, ¹¹¹In ve ^{99m}Tc)'den oluşan bir grubun içerisinde seçilebilir.

Nükleosit analogları azasitidin, kladribin, klofarabin, sitarabin, desitabin, floksuridin, fludarabin, floroürasil (5-FU), gemitabin, merkaptopurin, nelarabin, pentostatin, tioguanin, trifluridin ve tipiracili kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Antifolatlar metotreksat, pemetreksed, pralatreksed ve raltitreksedi kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Diğer metabolitler hidroksikarbamidi kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 5 Topoizomeraaz I inhibitörleri irinotekan ve topotecanı kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Antrasiklinler daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, idarubisin, mitoksantron ve valrubisini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 10 Podofilotoksinler etoposid ve teniposidi kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Taksanlar cabazitaksel, dosetaksel ve paklitakseli kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Vinka alkaloidleri vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin ve vinorelbini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 15 Alkilleyici maddeler bendamustin, klorambusil, dakarbazin, melfalan, streptozotosin ve trabectedini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Antihormon bileşikler abirateron, bikalutamid, siproteron, degarelik, eksemestane, fulvestrant, goserelin, histrelin, leuprolide, mifepristone ve triptorelini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 20 Tirozin kinaz inhibitörleri afatinib, aksitinib, bosutinib, kobimetinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, osimertinib, pazopanib, ruksolitinib, sunitinib ve vandetanibi kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 25 Rapamisin'in memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri everolimus ve temsirolimus'u kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Retinoidler alitretinoin, beksarotene, isotretinoin, tamibarotene ve tretinoini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Bağışıklık sistemini düzenleyici maddeler lenalidomid, pomalidomid ve talidomidi kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 30 Histon deasetilaz inhibitörleri belinostat, panobinostat, valproate ve vorinostatı kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

Diğer maddeler anagrelide, seritinib, dabrafenib, idelalisib, ibrutinib, palbosiklib, vemurafenib, bleomisin, bortezomib, daktinomisin, eribulin, estramustine, iksabepilone, mitomisin, prokarbazin, alektinib, fluksimesteron, iobenguane,

imiguimod, interferon, iksazomib, lanreotid, lentinan, octreotid, omacetaksine, tegafur, gimerazil, oterasil, urasil, kombrestatin ve klorokini kapsayan ancak bunlar ile sınırlı olmayan bir gruptan seçilebilir.

- 5 Buluş konusu molekülleri içeren bileşim bu bileşimin bir hastaya uygulanması açısından tercih edilen yöntemeye dayalı olarak herhangi bir uygun formda olabilir. Buluş konusu molekülleri içeren bileşim örneğin sıvı dispersiyonlar ya da sulu veya yağlı süspansiyonlar şeklinde oral yoldan uygulanacak şekilde formüle edilebilir ya da
- 10 bileşim örneğin derialtı, damar içi, kas içi, göğüs kemiği içi, intraperitoneal, deri içi, transdermal ya da diğer infüzyon teknikleri benzeri parenteral uygulama için formüle edilebilir. Buluş konusu molekülleri içeren bileşim ayrıca sprey tüpü şeklinde solunum yolu ile uygulama ya da solunum cihazı veya nebulizör ile uygulama için solüsyon olarak uygulama için de formüle edilebilir. Buluş konusu moleküller bir hastaya tercihen transdermal, subkütan, intranazal, intravenöz, kas içi, tümör içi
- 15 olarak ya da solunum yoluyla uygulanmaktadır. Herhangi bir durumda uygulama açısından en uygun yol bu buluşun konusu moleküllere, hastalığın mizacına ve ağırlığına ve hastanın fiziksel durumuna dayalı belirlenebilmektedir.

Bu tarifname bağlamında içerir ifadesinin kapsar ifadesini belirtmesi amaçlanmıştır.

Teknik açıdan uygun olan yerlerde, buluşun uygulamaları birleştirilebilir.

- 20 Uygulamalar burada belirli özellikler/elemanlar içerecek şekilde açıklanmıştır. Açıklama ayrıca esas olarak bahsi geçen özellikleri/elemanları içeren ya da bunlardan meydana gelen diğer uygulamaları da kapsamaktadır.

Patentler ve başvurular benzeri teknik referanslar referans yolu ile bu dokümana dahil edilmiştir.

- 25 Burada spesifik olarak ve açıkça anlatılan uygulamalar tek başına ya da bir veya birkaç diğer uygulama ile birlikte bir feragatnameye esas teşkil edebilir.

- Şimdi buluş sadece örnek amaçlı olan ve bu buluşun kapsamını herhangi bir şekilde kısıtlar olarak yorumlanmaması gereken aşağıdaki örneklere atıfta bulunularak
- 30 açıklanacaktır.

ÖRNEKLER

Örnek 1: Formül IX'un Hekzokinaz Enzim Aktivitesi Tayini

Sentezlenmiş olan moleküllerin heksokinase enzimi inhibisyonlarının belirlenmesi amacıyla Universal Enzyme Assay Kit (R&D, EA004) kullanılmıştır. Bu Kit, yapısında bulunan coupling fosfataz aracılığı ile ADP AMP'ye dönüşürken kantitatif olarak inorganik fosfatı ayırır. Serbest kalan inorganik fosfat malaşit yeşili ile kompleks oluşturur. Oluşan kompleks oranı fosfataz tarafından ADP'den AMP oluşumu ile orantılıdır. Bu nedenle, inorganik fosfat üretim hızı kinaz reaksiyonunun kinetiğini yansıtır.

- 10 Buna göre 0.5 mM ATP ve 25 mM glikoz kullanılarak substrate karışımı hazırlanmıştır. İnsan hexokinase-2 enzimi (rhHK-2) 7.5 ng/μL olacak şekilde ve coupling Phosphatase 4 enzimi 10 μg/mL olacak şekilde hazırlanır. Sırası ile 20 μL buffer, 20 μL rhHK-2, 2 μL örnek ve 10 μL Coupling Phosphatase 4 elenerek 10 dk inkübasyona bırakılır. Daha sonrasında sırası ile 30 μL Malaşit yeşili reajan A, 100 μL ultra saf su, 30 μL malaşit yeşil rejananı B eklenerek 20 dk inkübe edilir. Inkübasyon sonrası absorbans 620 nm okutulularak sonuçlar aşağıdaki denkleme göre hesaplanır.

$$\text{Specific Activity (pmol/min/}\mu\text{g)} = \frac{\text{Ayarlanmış fosfat salınımı* (nmol)} \times (1000 \text{ pmol/nmol})}{\text{İnkübasyon süresi (dk)} \times \text{enzim miktarı (}\mu\text{g)} \times \text{coupling oranı**}}$$

*Fosfat standartının liner eğrisinden elde edilen ve kontrole göre ayarlanmış.

** Belirlenen koşullarda coupling oranı 0.475 dir

- 20 Buna göre Formül IX'ın IC50 değeri 253,7 μM olarak belirlenmiştir.

Burada verilen örnekler buluşa uygun moleküllerin tekniğin bilinen durumunu aştığını ve amaçlanan teknik etki olan bilinen heksokinaz-2 inhibitörlerinden daha yüksek etki gösterme amacını gerçekleştirdiğini göstermektedir.