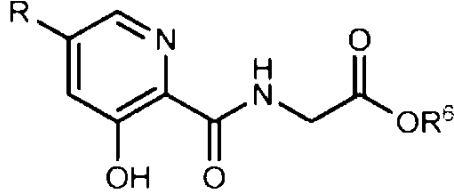


ÖZET

PROLİL HIDROKSİLİZ İNHİBİTÖRLERİ VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

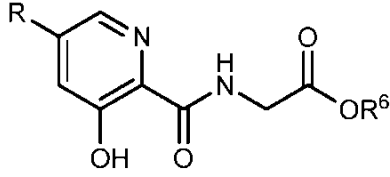
5 Mevcut buluş, formül (I) 'e sahip bir bileşik sunmakta olup:



özelliği; R'nin, 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenilden
seçilmesi; R⁶'nın, hidrojen, metil veya etil olması; veya
bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olması, ve
10 farmasötik bileşimlerinin formül (I) bileşiğini ve bir veya
daha fazla yardımcı maddeyi içermesidir. Bileşik, anemiyi
tedavi etme veya önleme için, böbrek yetmezliği ile ilişkili
anemiyi tedavi etmek için, kemoterapi ile ilişkili anemiyi
tedavi etmek için, yaraların tedavisi için, bir insandaki
15 anjiyogenezin düzenlenmesi için, bir insandaki iskemik
dokunun vaskülerize edilmesi için, bir insandaki cilt grefti
replasmanlarının büyümesinin teşvik edilmesi için, güdümlü
doku rejenerasyonu bağlamında doku onarımının teşvik
edilmesi için ve kanser tedavisi için yöntemlerde kullanım
20 için olmasıdır.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup, özelliği;



5

R'nin, 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenil arasından seçilmesi;

R⁶'nin, hidrojen, metil veya etil olması veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

10 2. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; R'nin 3-florofenil olmasıdır.

3. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; R⁶'nin H olmasıdır.

15 4. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; bileşiğin: {[5- (3-Fluorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} asetik asit veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

5. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda anemi tedavisi için bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

20 6. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda böbrek yetmezliği ile ilişkili anemiyi tedavi etmek için bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

25 7. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; yaraları tedavi etmek için bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

8. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda anjiyogenezi düzenleyen bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

30 9. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda iskemik dokuyu vaskülarize etme yönteminde kullanım için olmasıdır.

10. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup,

özelliği; bir insanda cilt grefti replasmanlarının büyümesini desteklemek için bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

5 **11.** İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda güdümlü doku onarımı (GTR) bağlamında doku onarımını teşvik etmek için bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

12. İstem 1 ila 4'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, özelliği; bir insanda kanseri tedavi etmek üzere bir yöntemde kullanım için olmasıdır.

10 **13.** Farmasötik bir bileşim olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir:

A) İstem 1 ila 4'ten birinde tanımlandığı gibi bir veya daha fazla formül (I) bileşiği; ve

B) bir veya daha fazla yardımcı madde.

TARİFNAME

PROLİL HİDROKSİLİZ İNHİBİTÖRLERİ VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

5 BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş, bazı açılardan, HIF-1 α prolil hidroksilaz inhibitor bileşikleri ve bunların farmasotik açıdan kabul edilebilir tuzlarına, HIF-1 α prolil hidroksilaz inhibitor bileşiklerini içeren bileşimlere, ve HIF-1 a prolil hidroksilaz
10 inhibitor bileşiklerinin, böbrek yetmezliği ile ilişkili yaraları veya anemiye tedavi etmek için, anjiyogenezin düzenlenmesi için, iskemik dokunun vaskülarize edilmesi için, güdümlü doku onarımı (GTR) bağlamında cilt grefti replasmanlarının veya doku onarımının büyümesini teşvik etmek ve
15 anemi veya kanseri tedavi etmek veya önlemek için yöntemlerde kullanımlarına ilişkindir.

BULUŞUN GEÇMİŞİ

HIF-1 α , normal sağlıklı koşullar altında hücrelerin yeterli bir oksijen kaynağına sahip olduğu, diğerleri arasında EGLIN gibi
20 birkaç prolil hidroksilaz enziminden biri tarafından kolayca indirgenmiş bir forma dönüştürülür. Hücreler hipoksiye maruz kaldıklarında, bu enzimatik dönüşüm yavaşlar veya tamamen durur ve HIF-1a hücre içinde birikmeye başlar. Bu HIF-1a birikmesi meydana geldiğinde, bu protein, birlikte aktif bir
25 transkripsiyon faktörü kompleksi oluşturan başka bir faktör olan HIF-1 β ile birleşir. Bu transkripsiyon faktörü daha sonra tepki olarak mevcut olan birkaç biyolojik yolu ve vücudun hipoksi durumunu hafifletmek için bir aracı harekete geçirir. Bu tepkiler, diğerlerinin yanı sıra, anjiyojenik, eritropoietik
30 (EPO), glukoz metabolizmasını ve matris değiştirme tepkilerini içerir.

Bu tepkilerin bir veya daha fazlasının uyarılmasına ihtiyaç duyulan hastalarda, örneğin periferik vasküler hastalık (PVD) nedeniyle artmış doku oksijenine ihtiyaç duyan hastalarda EGLIN
35 enzimini inhibe etmek, oksijen eksikliğinin sonuçları olmadan

vücudun kendi anjiyojenik tepkisini uyaracaktır. Ek olarak, iskemi hastalıklarında, diğerlerinin yanı sıra, CAD ve anemi, anjiyojenik, eritropoietik ve metabolik adaptasyonun uyarılmasının terapötik faydalar sağlaması beklenir.

5 Bu nedenle, prolil hidroksilaz enzimlerini inhibe eden ve böylece anjiyojenik veya eritropoietik tepkileri inhibe etmek ve bu nedenle hipoksi veya anemi ile ilgili hastalıkları tedavi etmek için hücrelerde HIF-1a konsantrasyonunu düzenleyen bileşiklere uzun süredir ihtiyaç duyulmaya devam edilmektedir.

10 **MEVCUT BULUŞUN ÖZETİ**

Mevcut açıklamaya uygun ikameli heteroaril amid bileşikleri, HIF-1a prolil hidroksilazı inhibe edebilen, böylece iskemik dokularda kan akışı, oksijen dağıtımını ve enerji kullanımında iyileşme ile sonuçlanan veya anemiye tedavi edecek şekilde eritropoietin üretimini yukarı doğru regüle eden yeni bir bileşikler sınıfıdır.

15

Burada bileşikler ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve/veya bunların aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri anlatılmaktadır:

20 a) a) mevcut açıklamaya uygun etkili miktarda bir veya daha fazla bileşik, ve

b) b) bir yardımcı madde

Mevcut açıklamalar ayrıca, diğerlerinin yanı sıra, Periferik Vasküler Hastalığı (PVD), Koroner Arter Hastalığını (CAD), kalp yetmezliğini, iskemi ve/veya anemiye kontrol etmek için kullanılan yöntemlerde kullanılan farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarla da ilgilidir.

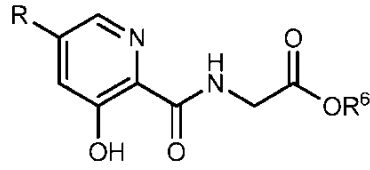
25

Mevcut açıklamalar ayrıca iskemik dokularda kan akışını, oksijen iletimini ve/veya enerji kullanımını düzenlemek için usulleri burada açıklanan bir bileşikle veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıyla ilgili olup, buradaki yöntemler, bir insana, bir veya daha fazla bileşiğin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının etkili bir miktarının verilmesini içerir.

30

35 Bir yönüyle mevcut buluş, formül (I) 'e sahip bir bileşik

sunmakta olup:



5 burada R, 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenilden seçilir; R₆, hidrojen, metil veya etildir; veya bunu farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

Bazı uygulamalarda, R 3-florofenildir. Bazı uygulamalarda, R₆, H'dir.

10 Tercih edilen bir düzenlemede, buluşa ait bileşik, {[5- (3-Florofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} asetik asittir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

15 Mevcut buluş ayrıca terapötik kullanımlar için buluşun bileşiğini sağlar. Bazı uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda veya memelideki aneminin tedavisi veya önlenmesi için bir yöntemde kullanılmak üzere sağlanmıştır. Bazı uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda böbrek yetmezliği ile bağlantılı anemiye tedavi etmek için bir yöntemde kullanım için sağlanmıştır.

25 Bazı belirli uygulamalarda, buluşa ait bileşik, yaraların tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanılmak üzere sağlanır. Bazı belirli uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda anjiyogenezin düzenlenmesi için bir yöntemde kullanım için sağlanır.

Bazı belirli uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda iskemik dokuyu vaskülarize etmek için kullanılan bir yöntemde kullanım için sağlanmıştır.

30 Bazı belirli uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda cilt grefti replasmanlarının büyümesini teşvik etmek için bir yöntemde kullanım için sağlanmıştır.

Bazı belirli uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insanda kılavuzlu doku rejenerasyonu (GTR) bağlamında doku onarımını

teşvik etmek için bir yöntemde kullanım için sağlanmıştır.

Bazı belirli uygulamalarda, buluşun bileşiği bir insandaki kanseri tedavi etmek veya önlemek için bir yöntemde kullanılmak üzere sağlanmıştır.

5 İkinci bir yönüyle, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşim sağlar:

A) buluşa göre bir veya daha fazla formül (I) bileşiği; ve B) bir veya daha fazla yardımcı madde.

10 Bu ve diğer amaçlar, özellikler ve avantajlar, teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişilerce, aşağıdaki detaylı tarifnamenin ve ekteki istemlerin bir okumasından anlaşılacaktır. Herhangi bir belgenin atıfı, bu açıklamaya ilişkin olarak önceki teknik olduğunun kabul edildiği şekilde yorumlanmamalıdır.

15 **ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI**

Şekil 1 Fare karaciğerinde {[5-(3-klorofenil)-3-hidroksipiridin-2-karbonil]-amino}-asetik asit ile HIF-1α stabilizasyonunu gösteren nükleer özütlerin immunoblot analizi

20 Şekil 2 Ağız yoluyla 5-(3-klorofenil)-3-hidroksipirolidin-2-karbonil]-amino}-asetik asidin uygulanmasından sonra eritropoietin seviyesinin taşıyıcıya göre nasıl arttığına bir örnek

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

25 Takip eden bu tarifname ve istemlerde, aşağıdaki anlamlara sahip olacak şekilde tanımlanacak bir dizi terime atıflarda bulunulacaktır:

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir" ile, biyolojik olarak veya başka türlü istenmeyen olmayan bir malzeme ifade edilir, yani,

30 malzeme bir bireye ilgili aktif bileşik ile birlikte, klinik açıdan kabul edilmeyen biyolojik etkilere neden olmaksızın veya bulunduğu farmasötik bileşimin diğer bileşenlerinin herhangi biri ile zararlı biçimde etkileşimi olmaksızın verilebilir.

Bu şartnamenin açıklama ve istemlerinde, "içerme" kelimesi ve

35 "içeren" ve "içerir" gibi kelimenin diğer şekilleri, dahil

olduğunu ancak bunlarla sınırlı olmadığını ifade eder ve örneğin diğer katkı maddeleri, bileşenler, tam sayılar veya basamakları hariç tutmayı amaçlamaz.

5 Tarifname ve ekteki istemlerde kullanılan "bir", "bu" ifadelerinin tekil biçimleri, aksi açıkça belirtilmediği sürece çoğul göndermelerini de kapsar. Böylece, örneğin, "bir bileşim"e referans, böyle bileşimlerin iki veya daha çok karışımlarını kapsar.

10 "İsteğe bağlı" veya "isteğe bağlı olarak", daha sonra açıklanan olayın veya durumun meydana gelebileceği veya gelmeyebileceği anlamına gelir ve açıklama, olayın veya durumun nerede meydana geldiği ve nerede meydana gelmediği durumları içerir. Aralıklar burada "yaklaşık" belirli bir başlangıç değerinden ve/veya "yaklaşık" başka belirli bir değere şeklinde ifade edilebilir. 15 Böyle bir aralık ifade edildiğinde, başka bir uygulama, bir belirli değeri ve/veya diğer belirli değeri kapsar. Benzer şekilde, değerler yaklaşık değerler olarak "yaklaşık" ön ifadesiyle nitelendiğinde, bu belirli değerın başka bir uygulama oluşturduğu anlaşılacaktır. Ayrıca, aralıkların her birinin uç 20 noktalarının, hem diğer uç nokta ile ilişkili olarak hem de diğer uç noktadan bağımsız olarak önemli olduğu anlaşılacaktır.

Ayrıca burada açıklanan bir dizi değerin olduğu ve her bir değerin, değere ek olarak bu belirli değerin "yaklaşık" olarak da açıklandığı da anlaşılacaktır. Örneğin, "10" değeri 25 açıklanırsa, "yaklaşık 10" da açıklanır. Ayrıca bir değer açıklandığında, meslek erbabı tarafından uygun şekilde anlaşıldığı üzere, "değerden az veya değere eşit", "değerden daha büyük veya değere eşit" ve değerler arasındaki mümkün aralıkların da açıklanmış olduğu anlaşılacaktır. Örneğin, eğer 30 değer "10" açıklandıysa, "10'dan daha küçük veya 10'a eşit" yanı sıra "10'dan büyük veya 10'a eşit" de açıklanmıştır. Ayrıca, uygulama verileri boyunca, çok sayıda farklı formatlarda sunulduğu ve bu verilerin son noktalar ve başlangıç noktalarını ve veri noktaları herhangi bir kombinasyonu için aralıkları 35 temsil ettiği de anlaşılacaktır. Örneğin, eğer belirli bir veri

noktası "10" ve belirli bir veri noktası "15" açıklandığında, daha büyük, daha büyük veya eşit, daha az, daha az veya eşit ve 10 ile 15'e eşit olarak açıklanmış olduğu dikkate alınır ve yanı sıra 10 ile 15 arasında olarak anlaşılacaktır. Ayrıca, iki

5 belirli birim arasındaki her birimin de açıklandığı anlaşılacaktır. Örneğin, eğer 10 ve 15 açıklandıysa, 11, 12, 13, ve 14 de açıklanmıştır.

Burada belirtildiği şekliyle "organik birim" terimi bir veya daha fazla karbon atomu içeren ve bileşikler veya bunların

10 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının bir kısmını oluşturan gruplar veya kısımlara ilişkindir. Örneğin, burada başka bir yerde belirtilen birçok ikame birimi organik birimlerdir. Burada belirtilen bileşikler ve/veya tuzlar içinde bunların varlığının etkili şekilde işlemesi amacıyla, hedef

15 enzimlere arzu edilen bağlanmayı, çözünürlük, biyoabsorbe karakteristiklerini sağlayacak şekilde organik birimler genellikle sınırlı büyüklük ve/veya moleküler ağırlıkta değişen oranlarda olmalıdır. Örneğin, organik birim, örneğin, 1-26 karbon atomu, 1-18 karbon atomu, 1-12 karbon atomu, 1-8 karbon

20 atomu veya 1-4 karbon atomuna sahip olabilir. Organik birimler genellikle organik birimlerin karbon atomlarının en azından bir kısmına bağlı hidrojene sahiptir ve isteğe bağlı olarak oksijen, azot, kükürt ve benzerleri gibi ikame edilmiş organik bileşiklerde bulunan ortak heteroatomları veya halojenler,

25 fosfor ve benzeri gibi inorganik atomları içerebilir. Bir inorganik atom içermeyen bir organik radikalın bir örneği 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil radikalidir. Bir organik radikal, buna bağlı veya buna bağlı 1-10 inorganik heteroatom içerebilir, bunlara halojenler, oksijen, kükürt, azot, fosfor ve benzerleri

30 de dahildir. Organik radikallere örnekler bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları içerir: bir alkil, ikame edilmiş alkil, sikloalkil, ikame edilmiş sikloalkil, mono-ikame edilmiş amino, di-ikame edilmiş amino, asiloksi, siyano, karboksi, karbalkoksi, alkilkarboksamido, ikame edilmiş alkilkarboksamido,

35 dialkilkarboksamido, ikame edilmiş dialkilkarboksamido,

- alkilsülfonil, alkilsülfinil, tioalkil, tiyo-haloalkil, alkoksi, ikame edilmiş alkoksi, haloalkil, haloalkoksi, aril, ikame edilmiş aril, heteroaril, heterosiklik veya ikame edilmiş heterosiklik radikalleri olup, buradaki terimler başka yerde tanımlanmaktadır. Heteroatomları içeren birkaç sınırlayıcı olmayan organik radikal örneği alkoksi radikalleri, triflorometoksi radikalleri, asetoksi radikalleri, dimetilamino radikalleri ve benzerlerini içerir.
- İkame edilmiş ve ikame edilmemiş lineer, dallanmış veya siklik alkil birimleri aşağıdaki sınırlandırıcı olmayan örnekleri içerir: metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), izo-propil (C₃), siklopropil (C₃), n-bütil (C₄), sec-bütil (C₄), izo-butil (C₄), tertbütil (C₄), siklobütil (C₄), siklopentil (C₅), sikloheksil (C₆) ve benzerleri; ikame edilmiş doğrusal, dallanmış veya siklik alkil, bunlarla sınırlı olmayan örnekleri hidroksimetil (C₁), klorometil (C₁), triflorometil (C₁), aminometil (C₁), 1-kloroetil (C₂), 2-hidroksietil (C₂), 1,2-difloroetil (C₂), 2,2,2-trifloroetil (C₃), 3-karboksipropil (C₄), 2,3-dihidroksisiklobütil (C₄) ve benzerlerini içerir.
- İkame edilmiş ve ikame edilmemiş lineer, dallanmış veya siklik alkenil, etenil (C₂), 3. propenil (C₃), 1-propenil (ayrıca 2-metiletlenil) (C₃), izopropenil (ayrıca 2-metiletlen-2-il) (C₃), buten-4-il (C₄) ve benzerlerini içerir; ikame edilmiş doğrusal ya da dallanmış alkenilin, sınırlandırıcı olmayan bir örneği: 2-kloroetenil (ayrıca 2-klorovinil) (C₂), 4-hidroksi-buten-1-il (C₄), 7-hidroksi-7-metil-4-en-2-il (C₉), 7-hidroksi-7-metilokt-3,5-dien-2-il (C₉) ve benzerleri.
- İkame edilmiş ve ikame edilmemiş lineer veya dallanmış alkinil şunları içerir: etinil (C₂), prop-2-inil (ayrıca propargil) (C₃), propin-1-il (C₃) ve 2-metil-heks-4-in-1-il (C₇); ikame edilmiş doğrusal veya dallanmış alkinilin, bunlarla sınırlı olmayan örnekler, 5-hidroksi-5-metilheks-3-inil (C₇), 6-hidroksi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidroksi-5-etilhept-3-inil (C₉) ve benzerleridir.
- Burada kullanılan ikameli ve ikamesiz "alkoksi" terimi -OR¹⁰⁰

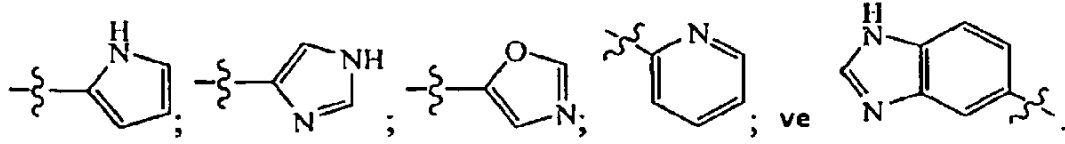
genel formülüne uygun bir birimi ifade eder ki burada R¹⁰⁰ yukarıda belirtildiği gibi bir alkil, alkilenil, veya alkinil birimdir, örneğin, metoksi, metoksimetil, metoksimetil.

5 Burada ikame edilmiş ve ikame edilmemiş "haloalkil", bir veya daha fazla halojen atomu, örneğin triflorometil, 1,2-dikloroetil ve 3,3,3-trifloropropil ile ikame edilmiş bir hidrojen atomuna sahip olan bir alkil birimini belirtir.

Burada kullanılan "aril" terimi, birleştirilmiş ve aromatik altı üyeli bir halkaya sahip en az bir benzen halkası içeren siklik organik birimleri belirtmekte olup, bunlarla sınırlı olmayan örnekleri arasında fenil (C₆), naftilen-1-il (C₁₀), naftilen-2-il (C₁₀) bulunur. Aril halkaları, başka bir organik veya inorganik radikal ile ikame edilmiş bir veya daha fazla hidrojen atomuna sahip olabilir. Sınırlandırılmamış ikame edilmiş aril halka örnekleri şunları içerir: 4-florofenil (C₆), 2-hidroksifenil (C₆), 3-metilfenil (C₆), 2-amino-4-florofenil (C₆), 2- (N, N-dietilamino) fenil (C₆), 2-siyanofenil (C₆), 2,6-di-tert-butilfenil (C₆), 3-metoksifenil (C₆), 8-hidroksinaftirilen-2-il (C₁₀), 4,5-dimetoksinaftirilen-1-il (C₁₀) ve 6-siyanaftirilen-1-il (C₁₀).

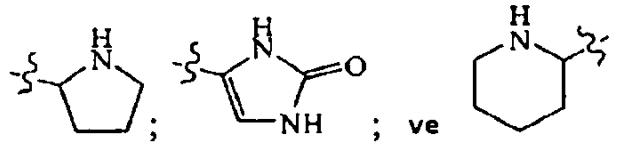
"Heteroaril" terimi, beş veya altı üyeli konjuge ve aromatik bir halkayı içeren organik bir birimi belirtmekte olup, buradaki halka atomlarından en az biri, azot, oksijen veya kükürt arasından seçilen bir heteroatomdur. Heteroaril halkalar, tek bir halka, örneğin 5 veya 6 atomlu bir halka içerebilmekte olup, burada en az bir halka atomu, bir piridin halkası, bir furan halkası veya tiyofuran halkası gibi azot, oksijen veya sülfürle sınırlı olmayan bir heteroatomdur.

Bir "heteroaril" ayrıca, bir kaynaşık multisiklik ve heteroaromatik halka sistemi olabilmekte olup burada halkalardan en az biri bir aromatik halkadır ve aromatik halkanın en az bir atomu azot, oksijen veya kükürt içeren bir heteroatomdur. Aşağıdakiler sınırlayıcı olmayan heteroaril halka örnekleridir:

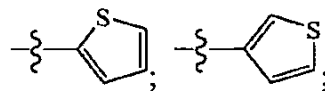


"Heterosiklik" terimi, 3 ila 10 atoma sahip bir halka sistemini belirtmekte olup, buradaki halka atomlarından en az biri, azot, oksijen veya kükürt ile sınırlı olmayan bir heteroatomdur.

5 Halkalar tek halkalar, kaynaşık halkalar veya bisiklik halkalar olabilir. Sınırlayıcı olmayan heterosiklik halka örnekleri şunları içerir:



Yukarıda belirtilen heteroaril veya heterosiklik halkaların tümü, burada daha fazla tarif edildiği gibi hidrojen için bir veya daha fazla ikame ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir. Açıklama boyunca, "tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il" yazımına sahip terimler, ilgili formüllere sahip olan heteroaril birimlerini tarif etmek için kullanılırken: bileşiklerin isimlendirilmesinde, bu kısımlar için kimyasal isimlendirme tipik olarak sırasıyla "tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il" yazılır. Burada "tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il" terimleri, bu halkaları, sadece halkaları burada sözü edilen sıradan uzmanların zanaatkarına açık hale getirmek için bileşikleri oluşturan birimler veya kısımlar olarak tarif ederken kullanılır.



Aşağıdakiler, bir hidrokarbil veya başka bir birimdeki hidrojen atomlarının yerini alabilen sınırlandırıcı olmayan birimlerin örnekleridir:

- i) dallanmış veya dallanmış alkil, alkenil ve alkinil; örneğin, metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), izo-propil (C₃), siklopropil (C₃), propilen-2-il (C₃), propargil (C₃), n-bütül (C₄), izo-butül (C₄), sec-butül (C₄), tert-butül (C₄), siklobütül (C₄), n-pentil (C₅), siklopentil (C₅), n-heksil (C₆) ve sikloheksil (C₆);
- ii) ikame edilmiş ya da edilmeyen aril; örneğin, fenil, 2-florofenil, 3-klorofenil, 4-metilfenil, 2-ami-nifenil, 3-hidroksifenil, 4-triflorometilfenil ve bifenil-4-il;
- 10 nifenil, 3-hidroksifenil, 4-triflorometilfenil ve bifenil-4-il;
- iii) ikame edilmiş ya da edilmemiş heterosiklik; örnekleri aşağıda verilmiştir;
- iv) ikame edilmiş ya da edilmemiş heteroaril; örnekleri aşağıda verilmiştir;
- 15 ve -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- v) - (CR^{12a}R^{12b})_qOR¹¹;
- vi) - (CR^{12a}R^{12b})_qC(O)R¹¹; örneğin, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₃, örneğin, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -
- 20 CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃,
- vii) - (CR^{12a}R^{12b})_qC(O)OR¹¹; örneğin, -CO₂CH₂CH₂CH₃, ve CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃;
- viii) - (CR^{12a}R^{12b})_qC(O)N(R¹¹)₂; örneğin, -CONH₂, -CH₂CONH₂, CONHCH₃, -
- ix) - (CR^{12a}R^{12b})_qOC(O)N(R¹¹)₂; örneğin, -OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)NH₂, -OC(O)NHCH₃, -CH₂OC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, ve CH₂OC(O)N(CH₃)₂; CH₂CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, ve -CH₂CON(CH₃)₂;
- 25 x) - (CR^{12a}R^{12b})_qN(R¹¹)₂; örneğin, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, ve -CH₂NH(CH₂CH₃);
- xi) halojen -F, -Cl, -Br, ve -I;
- xii) -CH_mX_n; buradaki X, halojen, m, 0 ila 2'dir, m + n = 3'tür; örneğin, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, ya da -CBr₃
- 30 xiii) - (CR^{12a}R^{12b})_qCN; örneğin; -CN, -CH₂CN, ve -CH₂CH₂CN;
- xiv) (CR^{12a}R^{12b})_qNO₂; örneğin; -NO₂, -CH₂NO₂, ve -CH₂CH₂NO₂;
- xv) (CR^{12a}R^{12b})_qSO₂R¹¹; örneğin, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ ve

xvi) $-(CR^{12a}R^{12b})_qSO_3R^{11}$; örneğin, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $CH_2SO_3CH_3$

xvii) hidroksil grupları veya tiyol grupları, xviii) amino grupları, monosüstitüe edilmiş amino veya süstitüe edilmiş amino,

5

buradaki her bir R^{11} , bağımsız bir şekilde, hidrojen, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir; veya 3-7 atom içeren bir halka oluşturmak için iki R^{11} birimi birlikte alınabilir; R^{12a} ve R^{12b} 'nin her biri

10

bağımsız olarak hidrojendir. veya C_1-C_4 doğrusal veya dallanmış alkil; q endeksi 0 ila 4 arasındadır.

Burada anlatılan bileşikler ve bileşimlerin çok sayıda yararı olabilir ve diğerlerinin yanı sıra bazı karşılanmamış tıbbi gereksinimlere hitap edebilir:

15

1) İnsan proteini prolil hidroksilaz inhibitörleri olarak etkili bileşimler sağlamak, böylece insan dokusu içinde anjiyogenik bir yanıtı uyarmak, böylece iskemik dokularda kan akışı, oksijen dağıtımını ve enerji kullanımını artırmak için yöntemler sağlamak;

20

2) İnsan proteini HIF-1 α prolil hidroksilaz inhibitörleri olarak etkili bileşimler sağlamak, ve böylece HIF-1 α 'nın konsantrasyonunun arttırılması, daha fazla aktivasyona yol açar ve hücrel hipoksiye normal bir cevap olan çeşitli biyolojik yolların sürdürülmesini sağlar;

25

3) Hücrelerde eritropoietik (EPO) bir tepkinin uyarılmasında etkili olan bileşimlerin sağlanması ve böylece eritroid progenitör hücrelerin çoğalmasını ve kırmızı kan hücrelerine farklılaşmasını kontrol ederek kırmızı kan hücrelerinin korunmasını arttırmak;

30

4) Bir anjiyogenik tepkinin uyarılmasında ve böylece kan damarı sayısının ve yoğunluğunun arttırılmasında etkili olan bileşimlerin sağlanması ve böylece diğerlerinin yanı sıra, klodikasyon, iskemik ülser, hızlandırılmış hipertansiyon ve böbrek yetmezliğinin olumsuz sonuçlarını hafifletmek;

35

5) Hipoksik hücrelerde Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) gen transkripsiyonunu aktive eden bileşimlerin sağlanması, böylece diğerlerinin yanı sıra, vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik ve endotel hücre göçü ve çoğalması gibi önemli biyolojik tepkilerin uyarılmasını arttırır.

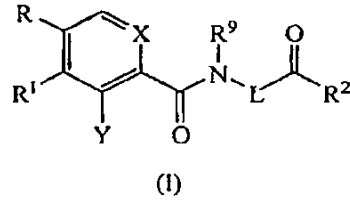
Bu nedenle, bu ve diğer karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlar, HIF-1a prolil hidroksilazın yetersiz regülasyonunun neden olduğu iskemik dokularda kan akışını, oksijen iletimini ve enerji kullanımını düzenleyebilen HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörleri tarafından çözülür. Teknikte uzman kişiler, HIF-1a prolil hidroksilaz enzimlerinin inhibe edilmesinin, insan dokusu üzerinde ve ayrıca spesifik olarak belirtilen belirtiler veya hastalık durumları dışındaki semptomların ve hastalık durumlarının hafifletilmesinde başka olumlu tıbbi etkilere sahip olacağını da bileceklerdir. Bununla birlikte, hastalık durumları ve anjiyojenik işleme ilgili koşullar ile ilgili daha fazla ayrıntı ortaya çıktıkça, henüz açıklanmayan veya henüz bilinmeyen bu koşullar, vücudun hipoksiye ve diğer düşük kan oksijen koşullarına kendi tepkisini uyararak bileşimlerden olumlu olarak etkilenecektir.

Mevcut başvurunun amaçları için, "bileşik," "analog" ve "malzeme bileşimi", burada anlatılan HIF-1a prolil hidroksilaz enzim inhibitörleri için, bütün enantiyomerik formlar, diastereomerik formlar, tuzlar ve benzerleri için uygundur ve "bileşik," "analog" ve "malzeme bileşimi" mevcut şartnamede birbirini yerine kullanılır.

Buluşa göre, bileşikler tüm tuz formlarını, örneğin, her iki bazik grubun tuzlarını, diğerlerinin yanı sıra, aminleri ve ayrıca asidik grupların, diğerlerinin yanı sıra karboksilik asitleri içerir. Bazik gruplar ile farmasotik açıdan kabul edilebilir tuzlar oluşturabilen anyonların sınırlayıcı olmayan örnekleri şunlardır: klorür, bromür, iyodür, sülfat, bisülfat, karbonat, bikarbonat, fosfat, format, asetat, propionat, butirat, pıruvat, laktat, oksalat, malonat, maleat, suksinat, tartrat, fumarat, sitrat ve benzerleri. Aşağıdakiler,

bileşikler üzerinde asidik ikame edici grupların anyonik formunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını oluşturabilen sınırlandırıcı olmayan katyon örnekleridir: sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, çinko, bizmut ve benzeri.

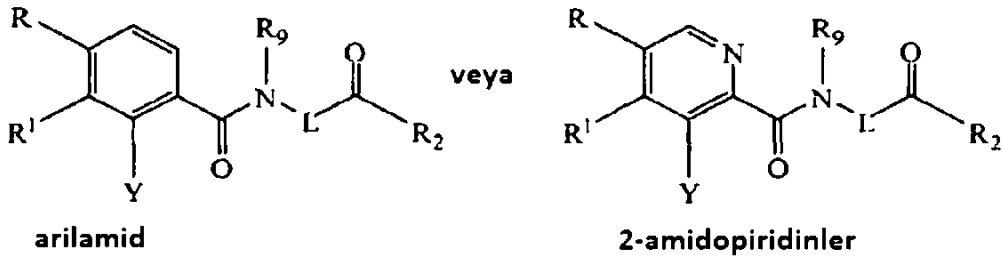
Burada tarif edilen HIF-1 α prolil hidroksilaz önleyici bileşikler, aşağıdaki Formül (I) 'de gösterilen çekirdek yapıya sahip olan ikame edilmiş aril veya heteroaril amitlerdir.



10

buradaki X, N veya CH olabilir; L, aşağıda daha detaylı bir şekilde tarif edildiği gibi bir organik birleştirme birimidir ve Y, R, R¹ ve R², aşağıda daha fazla tarif edilen birimlerden herhangi biri olabilir.

15 X bir azot atomu olduğunda, mevcut tarifnamenin bileşikleri 2-amidopiridinlerdir ve X CH olduğunda, mevcut tarifnamenin bileşikleri, aşağıda gösterildiği gibi, arilamidlerdir:



20 R ve R¹, bağımsız olarak çok çeşitli inorganik (hidrojen, hidroksil, amino, halojen veya benzerleri) veya alkiler, sikloalkiler, heterosiklik, heteroariller ve benzerleri gibi organik ikame birimleri arasından seçilebilen isteğe bağlı ikame grupları olup, bu tür ikame birimleri isteğe bağlı olarak 1 ila 12 karbon atomuna veya 1 ila 10 karbon atomuna veya 1 ila altı karbon atomuna sahip olabilir. Birçok yönden, R ve R¹'in her biri bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilmiş olabilir:

- i) hidrojen;
- ii) ikame edilmiş ya da edilmemiş fenil; ve
- iii) ikame edilmiş ya da edilmemiş heteroaril.

5 burada fenil ve heteroaril halkaları için isteğe bağlı ikame birimleri, çok çeşitli inorganik ve C₁-C₄ organik radikallerinden seçilebilir ve tipik olarak bu gibi ikame edici grupların sıfır, bir, iki veya üçü vardır.

Bu gibi birçok açıdan yukarıda belirtilen fenil ve heteroaril halkaları için bir, iki veya üç ikame edici bağımsız olarak 10 aşağıdakilerden seçilebilir:

- i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen
- 15 v) -CN;
- vi) -NHC(O)R⁴
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) heteroaril; veya
- ix) 5 ila 7 atoma sahip kaynaşık bir halka oluşturmak için iki 20 ikame birlikte alınabilir olup;

burada yukarıda belirtilen R⁴ ünitesi, hidrojen veya bir C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil olabilir; ve burada R^{5a} ve R^{5b} birimleri bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilebilir:

- i) hidrojen;
- 25 ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya
- iii) R^{5a} ve R^{5b}, 3 ila 7 atom içeren bir halka oluşturmak üzere birlikte alınabilir.

Formül (I) bileşiklerinin bazı yönlerinde, R birimleri ikame edilmiş ya da edilmemiş fenilden seçilebilir veya ikame edilmiş 30 veya edilmemiş heteroarillerden; ve R¹ birimleri hidrojendir.

Formül (I) bileşiklerinin diğer yönlerinde, R, aşağıdakilerden seçilen bir, iki veya üç isteğe bağlı inorganik veya organik ikame ediciye sahip ikame edilmiş veya ikame edilmemiş bir fenil olabilir:

- 35 i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;

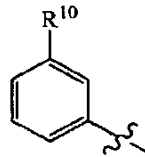
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen; veya
- v) -CN.

5 R¹'ın sınırlayıcı olmayan örneklen şunları içerir: 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etil-fenil, 2-izo-propilfenil, 3-izo-propilfenil, 4-izo-propilfenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil, 10 4-siyanofenil, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 2-etoksifenil, 3-etoksifenil, 4-etoksifenil, 2-izo-propoksifenil, 3-izo-propoksifenil, 4-izo-propoksifenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil, 4-siyanofenil, 2-triflorometil-fenil, 3-triflorometilfenil ve 4-triflorometilfenil.

15 Formül (I) bileşiklerinin ek yönlerinde R birimleri -NH(C(O)R⁴) formülüne sahip olabilir, ki burada R⁴, C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir. Bu tür R birimlerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri şunları içerir:

- i) -NH(C(O)CH₃;
- 20 ii) -NH(C(O)CH₂CH₃;
- iii) -NH(C(O)CH₂CH₂CH₃;
- ii) -NH(C(O)CH(CH₃)₂;
- ii) -NH(C(O)(siklopropil)); ve
- ii) -NH(C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃.

25 Formül (I) bileşiklerinin ek yönlerinde, R birimleri aşağıdaki formüle sahip olabilir:



buradaki R¹⁰, -C(O) -C(O)NR^{5a}R^{5b} formülüne sahiptir; buradaki 30 R^{5a} ve R^{5b}, bağımsız bir şekilde, hidrojen, C₁-C₄ doğrusal veya dallanmış alkilerden seçilebilir veya R^{5a} ve R^{5b}, 5 veya 6 atomlu bir halkadan birlikte alınır. Bu yönlerden bazılarında, R¹⁰ üniteleri aşağıdaki formüle sahip olabilir: -C(O)NR^{5a}R^{5b} olup,

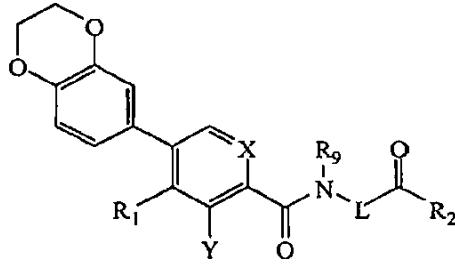
burada R^{5a} ve R^{5b}'nin her biri bağımsız olarak hidrojen, metil, etil, n-propil, izo-propil ve siklopropilden seçilir. Bu tür R¹⁰ ünitelerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri şunları içerir:

- i) -C(O)NH₂;
- 5 ii) -C(O)NHCH₃;
- iii) -C(O)N(CH₃)₂;
- iv) -C(O)NH(CH₂CH₃);
- v) -C(O)N(CH₂CH₃)₂;
- vi) -C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃).
- 10 vii) -C(O)NH(CH₂CH₂CH₃);
- viii) -C(O)N(CH₂CH₂CH₃)₂;
- ix) -C(O)NH[CH(CH₃)₂];
- x) -C(O)N[CH(CH₃)₂]₂;
- xi) -C(O)N(CH₂CH₂CH₃)[CH(CH₃)₂]; ve
- 15 xii) -C(O)NH(siklopropil).

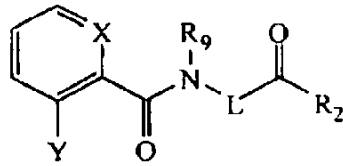
Formül (1)'e uygun bileşiklerin ilave yönlerinde, R^{5a} ve R^{5b}, birlikte alınarak 5 veya 6 halka atomlu bir halka oluşturur, R¹⁰ birimleri, -1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il ve morfolin-4-il'den seçilen heteroaril birimler olabilir.

- 20 Formül (1)'e uygun bileşiklerin ilave yönlerinde, R¹⁰ birimleri heteroaril birimler olabilir, bunun sınırlayıcı olmayan örnekleri şöyledir: tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiyofen-2-il, tiofen-3-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]
- 25 triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, izokinolin-1-il, izokinolin-3-il ve izofinolin-4-il.

- 30 Formül (I) bileşiklerinin ek yönlerinde, R birimleri ikame edilmiş fenil birimleri içerebilir; burada 5-7 halka atomuna sahip kaynaşık bir halka, örneğin aşağıdaki formüle sahip bir bileşik verecek bir 2,3-dihidro-benzo [1,4] dioksin-6-il halkası oluşturmak üzere iki ikame alınabilir:



R'nin diğ er örnekleri, R'nin hidrojen ve R^{1'} in hidrojen oldu ğ u birimleri içerir.



5

Burada, R¹, X, Y, L ve R⁹, Formül (I) 'e ait bileşiklerle ilgili olarak burada öğ retildi ğ i gibi herhangi bir şekilde bağımsız olarak seçilebilir.

- 10 Yukarıda daha önce tarif edildi ğ i gibi Formül (I) bileşikleri için R¹ ikameleri çok çeşitli inorganik ve organik birimler arasından seçilebilir. R¹ iste ğ e bağılı olarak bağımsız bir şekilde inorganik veya C₁-C₄ organik ünitelerinden seçilen 1, 2 veya 3 ikame ünitesi ile ikame edilebilen bir fenil halkası
- 15 olabilir. Bazıları aşağıdakilerden seçildi:

- i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen; veya

- 20 v) -CN.

R^{1'} in sınırlayıcı olmayan örneklen ş unları içerir: 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 4-klorofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-izo-propilfenil, 3-izo-propilfenil, 4-izo-propilfenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil,

25

4-siyanofenil, 2-metoksi-fenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 2-etoksifenil, 3-etoksifenil, 4-etoksifenil, 2-izopropoksifenil, 3-izo-propoksifenil, 4-izo-propoksifenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil, 4-siyanofenil, 2-triflorometilfenil, 3-tri-florometilfenil ve 4-triflorometilfenil.

R^1 birimlerinin bir başka örneği, R 'nin hidrojen ve R^1 birimlerinin hidrojen olduğu bileşikler içerir.

Formül (I) bileşiklerinin bazı yönlerinde R , hidrojendir ve R^1 , ikame edilmiş veya edilmemiş bir fenildir; buradaki ikameler, aşağıdakilerden seçilir:

- i) C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;
- ii) C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen; ve
- v) $-CN$.

Formül (I) 'e ait bileşiklerle bağlantılı olarak, Y , H , $-OH$, $-NH_2$, veya bir halojen ve C_1-C_4 organik birimleri gibi çok çeşitli inorganik birimler arasından seçilebilen bir birimdir. Örneğin, Y şunlardan seçilebilir: i) hidrojen; ii) $-OR^3$, ki burada R^3 hidrojendir veya metil veya etil gibi bir düşük alkildir.

Formül (I) 'e ait bileşiklerle bağlantılı olarak, R^2 birimleri, $-OH$ veya $-NH_2$ birimleri veya çok çeşitli organik birimler gibi çok çeşitli inorganik birimler arasından seçilebilir.

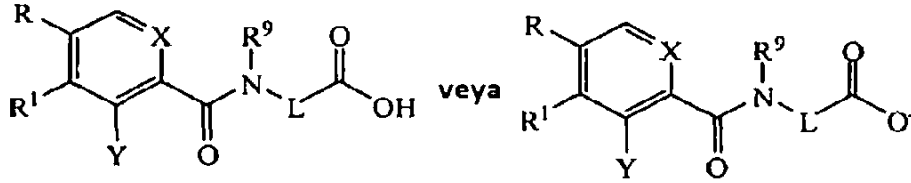
Bileşiklerin bazı yönlerinde, R^2 , aşağıdakilerden seçilir:

- i) $-OR^6$; veya
- ii) $-NR^{7a}R^{7b}$;

buradaki R^6 , hidrojen veya C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir; ve R^{7a} ve R^{7b} 'nin her biri bağımsız olarak aşağıdakilerden seçilir:

- i) hidrojen;
- ii) C_1-C_4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya
- iii) R^{7a} ve R^{7b} , 3 ila 7 atom içeren bir halka oluşturmak üzere birlikte alınabilir.

Buluşun tercih edilen bazı yönlerinde, R² birimleri hidroksil (-OH) olup, burada bileşikler karboksilik asitlerdir veya karşılık gelen hidroksil / karboksilat anyonu olarak bir tuz şeklinde de mevcut olabilirler, yani R² aşağıda gösterildiği gibi bir karboksilat grubuna sahip bir bileşik oluşturmak için bir -O⁻ birimi olabilir.



buradaki R, R¹, R², X, Y, L ve R⁹, Formül (I) 'e ait bileşiklere göre burada aksi belirtildiği gibi bağımsız bir şekilde seçilebilir.

R²'nin bir başka örneği, R⁶'nın C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil olduğu bileşikler içerir, burada alkoksi olan R² birimleri sağlar, burada oluşturulan bileşikler C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil gruplarına sahip organik esterlerdir. R² birimlerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri:

- i) -OCH₃;
- ii) -OCH₂CH₃; ve
- iii) -OCH₂CH₂CH₃.

R² birimlerine başka örnekler, R² 'nin -NR^{7a}R^{7b} formülüne uygun olduğu ve R^{7a} ile R^{7b}'den her birinin bağımsız olarak aşağıdakilerden seçildiği bileşikler içerir.

- i) hidrojen; ve
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil.

Sınırlayıcı olmayan R² birimleri örnekleri şunlardır:

- i) -NH₂;
- ii) -NHCH₃;
- iii) -N(CH₃)₂;
- iv) -NH(CH₂CH₃);
- v) -N(CH₂CH₃)₂;
- vi) -N(CH₃)(CH₂CH₃).

vii) $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

viii) $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

ix) $-\text{NH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$;

x) $-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$;

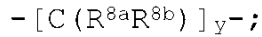
5 xi) $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$; ve

xiii) $-\text{NH}$ (siklopropil).

Yine R² birimlerinin başka bir örneği bileşikler içermekte olup, buradaki R², $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ formülüne sahiptir; ve R^{7a} ve R^{7b}, 3 ila 7 atomlu bir halka oluşturmak üzere birlikte alınmakta olup, burada sınırlayıcı olmayan R² birimleri örnekleri arasında aziridin-1-il, aksetidin-1-il, pirolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il ve morfolin-4-il bulunur.

Formül (I) 'e ait bileşiklerle bağlantılı olarak L, karboksamid grubunun azot atomunu komşu karbonil grubuna bağlayan bir birimdir.

L tipik olarak bir C₁-C₆ veya C₁-C₄ organik bağlama birimidir. L aşağıdaki formüle sahip bir veya daha fazla isteğe bağlı olarak ikame edilmiş metilen birimlerini içerebilir:

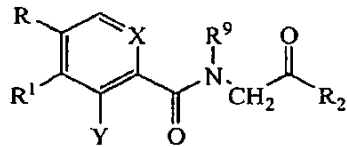


20 burada, R^{8a} ve R^{8b}'nin her biri bağımsız olarak hidrojen, C₁-C₆ doğrusal veya dallanmış alkil veya fenildir; ve y endeksi 1 ila 4 arasındadır.

L birimlerinin bir örneği, R^{8a} ve R^{8b}'nin her ikisinin de hidrojen olduğu ve n indeksinin 1'e eşit olduğu birimler içerir;

25 $-\text{CH}_2-$

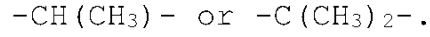
ve aşağıda gösterilen yapıya sahip bileşikleri oluşturmak üzere metilen bağlama birimleri olarak adlandırılmakta olup:



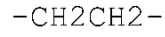
30 buradaki R, R¹, R², X, Y, ve R⁹, Formül (I) 'e ait bileşiklerle ilgili olarak burada aksi belirtildiği şekilde bağımsız olarak seçilebilir.

L birimleri örnek birimleri içermekte olup, buradaki R^{8a} ve

R^{8b}'nin her biri, hidrojen veya metildir ve n endeksi, 1'e eşittir, bu birimler, aşağıdaki formüle sahiptir:



L birimleri örnek birimleri içermekte olup, burada tüm R^{8a} ve R^{8b} birimleri hidrojendir ve n endeksi 2'ye eşittir, bu birimler aşağıdaki formüle sahiptir:



ve burada etilen bağlama birimleri olarak anılır.

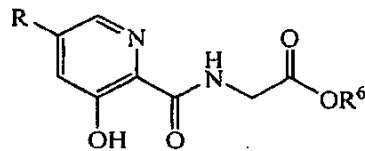
Formül (I) bileşikleri ile bağlantılı olarak, amid azot atomu için R⁹ ikamesi hidrojen veya bir C₁-C₄ organik ikame, mesela bir C₁C₄ alkil grup, metil, veya bir C₁C₄ haloalkil mesela bir triflorometil grup olabilir.

Formül (I) bileşikleri, burada açıkça örneklenmeyen Formül (I) kapsamındaki bileşiklerin

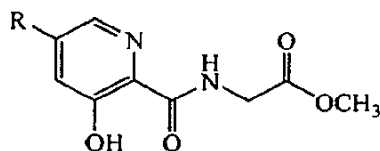
gruplamasının (subgenera) hazırlanmasında, sentez stratejileri için alternatifler açıklamasının

kesinlikle sınırlayıcı olmayan amacı için birkaç kategoride organize edilebilir. Kategorilerde bu zihinsel organizasyon, burada konu edilen bileşikler veya bileşimlerin herhangi birine ilişkin olarak artmış veya azalmış biyolojik etkinlikle ilgili olarak herhangi bir şey ima etmez.

Formül (I) bileşiklerinin bu alt türlerinden biri, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgilidir:



daha özel olarak aşağıdaki formüle sahip metil ester bileşikleri ile tarif edilebilir olup:



burada R birimleri, aşağıdaki Tablo I'de tarif edilen ve bunlarla sınırlı olmayan örnekleri ikame edilmiş ya da edilmemiş fenil olabilir.

TABLO I

No.	R	No.	R
1	2-florofenil	25	2-karbamoilfenil
2	3-florofenil	26	3-karbamoilfenil
3	4-florofenil	27	4-karbamoilfenil
4	2-klorofenil	28	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
5	3-klorofenil	29	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
6	4-klorofenil	30	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
7	2-siyanofenil	31	2- (azetidin-1-karbonil) fenil
8	3-siyanofenil	32	3- (azetidin-1-karbonil) fenil
9	4-siyanofenil	33	4- (azetidin-1-karbonil) fenil
10	2-metilfenil	34	2- (pirolidin-1-karbonil) fenil
11	3-metilfenil	35	3- (pirolidin-1-karbonil) fenil
12	4-metilfenil	36	4- (pirolidin-1-karbonil) fenil
13	2-etil-fenil	37	2- (piperidin-1-karbonil) fenil
14	3-etil-fenil	38	3- (piperidin-1-karbonil) fenil
15	4-etil-fenil	39	4- (piperidin-1-karbonil) fenil
16	2-metoksifenil	40	2- (asetilamino) fenil
17	3-metoksifenil	41	3- (asetilamino) fenil
18	4-metoksifenil	42	4- (asetilamino) fenil
19	2-n-propoksifenil	43	2- (etan karbonil amino) fenil
20	3-n-propoksifenil	44	3- (etan karbonil amino) fenil
21	4-n-propoksifenil	45	4- (etan karbonil amino) fenil
22	2-izopropoksifenil	46	2- (siklopropankarbonil amino) fenil
23	3-izopropoksifenil	47	3- (siklopropankarbonil amino) fenil
24	4-izopropoksifenil	48	4- (siklopropankarbonil amino) fenil

5

Buluşun bir uygulamasında, R, 2-florofenil, 3-florofenil veya 4-florofenil arasından seçilir.

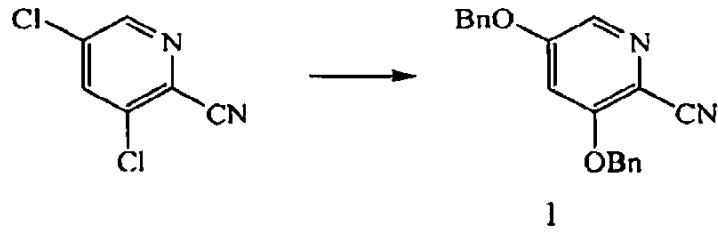
Tercih edilen bir uygulamada, R, 3-florofenildir.

Bu tür bileşikler, Şema I'de belirtilen ve aşağıda Örnek 1'de

10

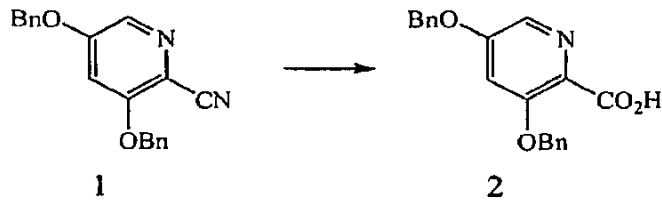
tarif edilen prosedürle hazırlanabilir.

Şema I

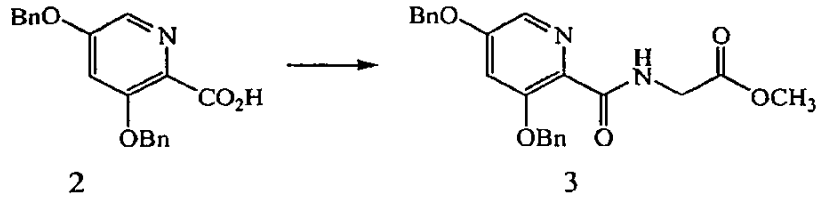


Reaktifler ve koşullar: (a) C₆H₅OH, NaH, THF; mikrodalga 190°C, 5 saat.

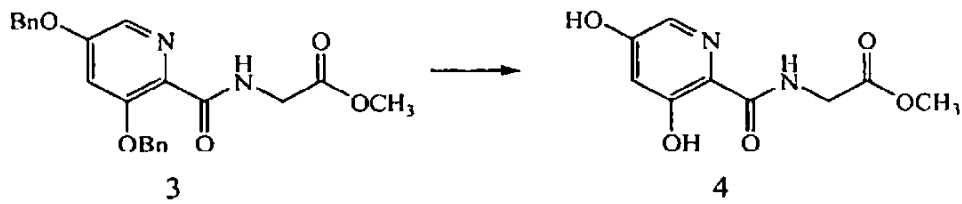
5



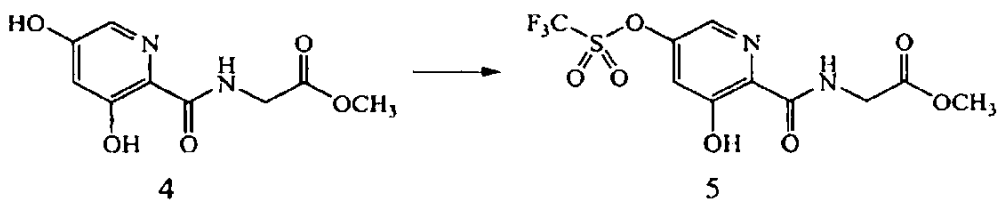
Reaktifler ve koşullar: (b) NaOH, H₂O, MeOH; geri akış, 16 saat



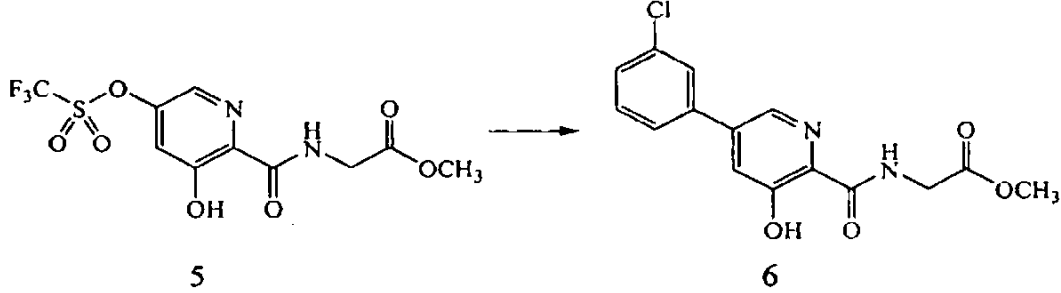
10 Reaktifler ve koşullar: (c) GlyOMe.HCl, EDCI, HOBt, DMF; 0°C ila oda sıcaklığı, 3 gün.



15 Reaktifler ve koşullar: (d) H₂: Pd/C, MeOH, oda sıcaklığı, 16 saat.



Reaktifler ve koşullar: (e) $(CF_3SO_2)_2NC_6H_5$, MeOH, oda sıcaklığı, 16 saat.



Reaktifler ve koşullar: (f) 3-klorofenilboronik asit, Pd (dppf) Cl_2 , K_3PO_4 , dioksan; $85^\circ C$, 16 saat. ÖRNEK 1
[[5- (3-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino] asetik asit metil ester (6)

3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonitrilin (1) hazırlanması: 80 mL'lik bir mikrodalga basınçlı kaba kuru THF (30 mL) ve benzil alkol (6.32 mL, 61.1 mmol) yüklenir. Çözelti, $0^\circ C$ 'ye kadar soğutulur ve kısımlar halinde sodyum hidrür (2.44 g %60'lık bir mineral yağ dispersiyonu, 61.1 mmol) ilave edilir.

Reaksiyon karışımı, hidrojen gazı çıkışı duruncaya kadar etkili bir şekilde karıştırılarak oda sıcaklığına kadar ılımaya bırakılır. Çözelti $0^\circ C$ 'ye tekrar soğutulur ve 3,5-dikloro-2-siyanopiridin (5.00 g, 29.1 mmol) eklenir ve çözelti odaklanmamış bir Mars 5 CEM mikrodalga reaktörüne $190^\circ C$, 300 W'ye aktarılır ve 5 saat boyunca tutulur. Reaksiyon karışımı H_2O ile söndürülmüş, düşük basınç altında konsantre edilmiş, EtOAc ile seyreltilmiş ve 2M Na_2CO_3 , H_2O , H_2O ve doymuş sulu NaCl ile yıkanmıştır. Organik katman kurutulur ($MgSO_4$), süzülür ve kahverengi bir katı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Ham katı, turuncu bir katı halinde 8.6 g (%94 verim) istenen bileşiği verecek şekilde silis (EtOAc: heptan, gradyan 1: 1 ila 1: 0) üzerinde arıtılır.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.25-7.37 (10 H, m), 6.78 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 5.10 (2 H, s), 5.03 (2

H, s). HPLC-MS: m/z 317 [M+H]⁺.

3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asitin (2)

hazırlanması: MeOH (217 mL) içindeki bir 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonitril çözeltisine, 1 (26.0 g, 82.3 mmol), %30 a/h sodyum hidroksit (320 mL) ilave edilir ve ve reaksiyon karışımı, 16 saat boyunca geri akıtılır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve elde edilen süspansiyon, pH 1 ila 2 arasında olana kadar konsantre HCl ile asitleştirilir.

Elde edilen çökelti, süzülerek toplanır, H₂O (10 mL) ile yıkanır ve gece boyunca bir vakumlu fırında kurutulur ve hidroklorit tuzu halinde arzu edilen üründen 30 g (kantitatif) elde edilir.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.02 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.29 - 7.53 (11 H, m), 5.96 (1 H, br s), 5.28 (4 H, s). HPLC-MS: m/z 336 [M+H]⁺.

15 [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester (3) 'ün hazırlanması: DMF (100 mL) içindeki bir 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit HCl, 2, (8.06 g, 21.7 mmol), N₂ altında 0 ° C'de diizopropiletilamin (11.35 mL, 65.1 mmol) 1- (3-dimetilaminopropil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (6.23 g, 32.6 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.294 g, 2.2 mmol) ilave edilir.

Çözelti 5 dakika karıştırılır ve glisin metil ester hidroklorür (4.09 g, 32.6 mmol) eklenir. Reaksiyon yavaş yavaş oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve 3 gün karıştırıldı. Reaksiyon hacmi, indirgenmiş basınç altında kısmen konsantre edildi, sonra EtOAc ile seyreltildi ve doymuş sulu NaHCO₃ ve doymuş sulu NaCl ile yıkandı.

Organik tabaka kurutulur (MgSO₄), süzülür ve düşük basınç altında konsantre edilir ve sarı bir yağ elde edilir ki bu silis üzerinde saflaştırılır (EtOAc heptan gradyan 1:1 ila 1:0) ve 3.5 g (%40 verim) istenen ürün sarı bir yağ halinde elde edilir.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (1 H, t, J = 4.9 Hz), 7.95 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.38 - 7.44 (2 H, m), 7.22 - 7.35 (8 H, m), 6.85 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 5.14 (2 H, s), 5.03 (2 H, s), 4.18 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 3.69 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 407 [M+H]⁺.

[(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester (4) 'ün hazırlanması: (4) MeOH (100 mL) içindeki [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester (3 50g, 8 62 mmol) çözeltiye %10 Pd/C (0 350 g, 0 862mmol) eklenir ve reaksiyon karışımı bir H₂ atmosferi altında oda sıcaklığında 16 saat boyunca karıştırılır.

Süspansiyon, Celite™ içinden süzülür ve süzüntü, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Ham materyal, tam beyaz olmayan bir katı halinde 1.95 g (kantitatif verim) verecek şekilde silika (MeOH:CH₂Cl₂ gradyanı 1% ila 5%) üzerinde saflaştırılır.

¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.62 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.53 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 4.04 (2 H, s), 3.64 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 227 [M+H]⁺.

[(3-hidroksi-5-triflorometansülfoniloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil esterin (5) hazırlanışı: MeOH (60 mL) içindeki bir [(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester, 4, (1.95 g, 8.62 mmol) çözeltisine, diizopropiletilamin (DIPEA) (1.62 mL, 9.3 mmol) ilave edilir. Karışım 0°C'ye soğutulmuş ve N-fenil triflorometan sülfonimid (3.32 g, 9.3 mmol) eklenmiştir. Nihai çözelti, yavaş yavaş oda sıcaklığına kadar ılıtılır ve 16 saat daha karıştırılır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve ham materyal, beyaz bir katı halinde 2.27 g (% 73 verim) istenen ürün verecek şekilde silis üzerinde (EtOAc: heksan 1: 4) arıtılır. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 12.17 (1 H, s), 8.27 (1 H, t, J = 5.5 Hz), 8.08 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 7.28 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 4.24 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 3.82 (3 H, s).

HPLC-MS: m/z 359 [M+H]⁺.

{[5- (3-kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester (6) 'nın hazırlanması: 1,4-dioksan (10 mL) içindeki gazı giderilmiş bir [(3-hidroksi-5-trifluorometan-sülfoniloksi- piridin-2-karbonil)-amino]-asetik asit metil ester, 5, (0 30 g, 0.84 mmol) çözeltisine, oda sıcaklığında N₂ altında 3-klorofenilboronik asit (0 196 g, 1 26 mmol),

Pd(dppf)Cl₂ (0 068 g, 0 0084 mmol) ve K₃PO₄ (0 195 g, 0 92 mmol) eklenir. Elde edilen süspansiyon kapalı bir tüpte 85°C'de 16 saat ısıtılır. Bu sürenin sonunda, karışım oda sıcaklığına soğutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Kalıntı daha

5

sonra 1M HCl (1 mL) ile muamele edilir ve EtOAc ile seyreltilir. Organik katman ayrılır, H₂O, doymuş sulu NaCl ile yıkanır ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilir.

Ham materyal, silika üzerinde saflaştırılır (EtOAc: heptan 3: 7). Elde edilen katı, renksiz bir katı halinde 0.143 g (% 53

10

verim) istenen bileşik verecek şekilde EtOAc / heptandan kristalleştirilebilir.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.77 (1 H, s), 8.36 (1 H, t, J= 5.7 Hz), 8.24 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.39 - 7.42 (2 H, m), 7.34 - 7.37 (2 H, m), 4.20 (2 H, d, J= 5.9 Hz),

15

3.76 (3 H, s). HPLC-MS: m/z.

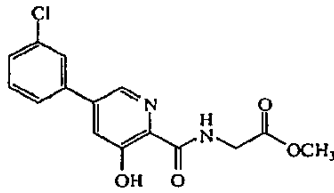
Şema 1'de belirtilen prosedür, (f) adımında 3-klorofenilboronik asit yerine diğer reaktiflerin kullanılmasıyla değiştirilebilir. Sınırlayıcı olmayan örnekler şunları içerir: 4-klorofenilboronik asit, 2-klorofenilboronik asit, 2-florofenilboronik asit, 3-

20

florofenilboronik asit, 4-florofenilboronik asit, 2-metilfenilboronik asit, 3-metilfenil-boronik asit ve 4-metilfenilboronik asit.

Aşağıdakiler, bu tarifnamenin 1. Kategorisinin birinci yönü kapsamındaki sınırlandırıcı olmayan bileşik örnekleridir.

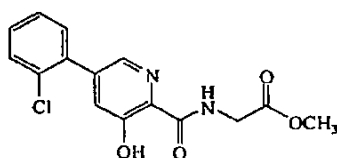
25



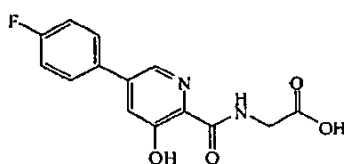
{[5- (4-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.77 (1 H, s), 8.36 (1 H, t, J = 5.5 Hz), 8.23 (1

30

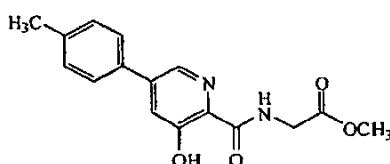
H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 - 7.49 (2 H, m), 7.38 - 7.42 (3 H, m), 4.20 (2 H, d, J = 5.9 Hz), 3.76 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 321 [M+H]⁺.



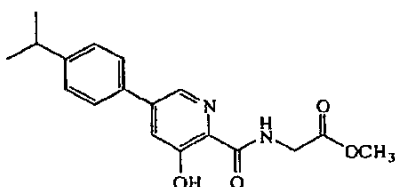
5 {[5- (2-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Me- OD) δ ppm 8.10 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.46 (1 H, dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz), 7.30 - 7.35 (4 H, m), 4.11 (2 H, s), 3.68 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 {[5- (4-Florofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.88 (1 H, s), 8.48 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.55 - 7.65 (2 H, m), 7.49 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.17 - 7.27 (2 H, m), 4.28 - 4.32 (2 H, m), 3.86 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



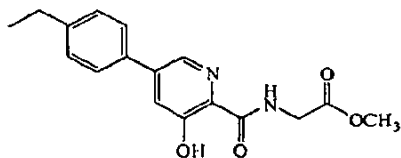
15
20 [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.72 (1 H, s), 8.36 (1 H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.26 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.43 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.23 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.19 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.75 (3 H, s), 2.35 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



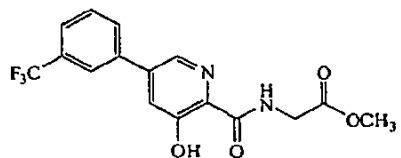
25 {[3-Hidroksi-5- (4-izopropilfenil) -piridin-2-karbonil] -amino}

-asetik asit metil ester: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.88 (1 H, s), 8.54 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.38 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 - 7.60 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.36 - 7.42 (2 H, m), 4.30 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.85 (3 H, s), 2.93 - 3.07 (1 H, m), 1.33 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz).

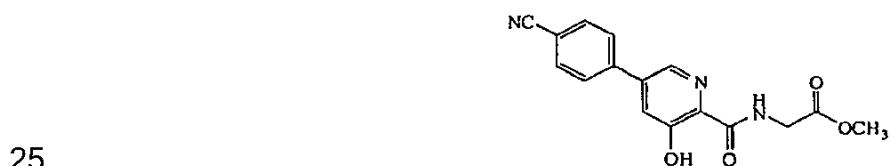
HPLC-MS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 { [5- (4-Etilfenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino } -asetik asit metil ester: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.86 (1 H, s), 8.51 (1 H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.37 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.36 (2 H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.30 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.85 (3 H, s), 2.75 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (3 H, t, $J = 7.6$ Hz). HPLC-MS: m/z 15 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



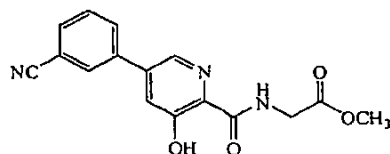
20 { [3-Hidroksi-5- (3-triflorometil-fenil) -piridin-2-karbonil] -amino } -asetik asit metil ester: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.91 (1 H, s), 8.48 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.37 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.60 - 7.92 (4 H, m), 7.54 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.31 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.86 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



25 { [5- (4-Siyanofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino } -asetik asit metil ester: ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 11.83 (1 H, s), 8.36 (1 H, t, J = 5.12 Hz), 8.26 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 7.70 - 7.75 (2 H, m), 7.62 - 7.66 (2 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 4.21 (2 H, d, J = 5.49 Hz), 3.76 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 312 [M+H]⁺.

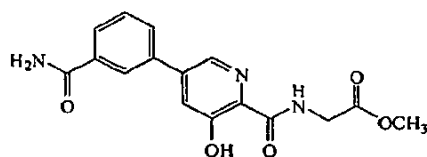
5



{[5- (3-Siyanofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: ¹H NMR (250 MHz, DM- SO-d₆) δ ppm 12.30 (1 H, s), 9.51 (1 H, t, J = 5.8 Hz), 8.55 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.32 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 7.68 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 4.06 (2 H, d, J = 6.1 Hz), 3.63 (3 H, s).

10

HPLC- MS: m/z 312 [M+H]⁺.

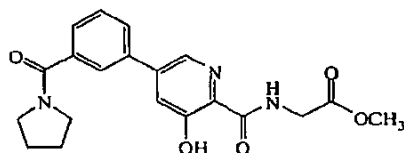


15

{[5- (3-Karbamoilfenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (1 H, s), 9.54 (1 H, t, J = 6.0 Hz), 8.61 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.29 (1 H, s), 8.18 (1 H, br s), 7.98 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 1.7 Hz), 7.62 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.53 (1 H, br s), 4.12 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 3.69 (3 H, s).

20

HPLC-MS: m/z 330 [M+H]⁺.

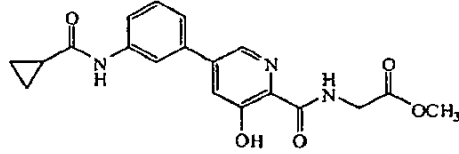


25

{(3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) -fenil] -piridin-2-karbonil) -amino) -asetik asit metil ester:

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1 H, s), 8.44 (1 H, t, J =

5.3 Hz), 8.35 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.47 - 7.70 (4 H, m), 4.28 (2 H, d, J = 5.7 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.64 - 3.76 (2 H, m), 3.42 - 3.55 (2 H, m), 1.84 - 2.07 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 384 [M+H]⁺.

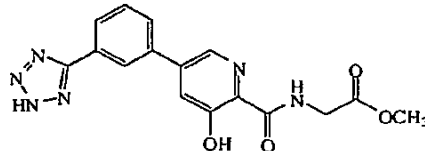


5

((5- [3- (Siklopropankarbonil-amino) -fenil] -3-hidroksi-piridin-2-karbonil} -amino) asetik asit metil ester:

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1 H, s), 8.45 (1 H, br s), 8.29 (1 H, s), 7.65 - 7.88 (2 H, m), 7.29 - 7.60 (4 H, m), 4.18 - 4.31 (3 H, m), 3.83 (3 H, s), 1.05 - 1.17 (2 H, m), 0.81 - 0.98 (2 H, m). HPLC-MS: m/z 370 [M+H]⁺.

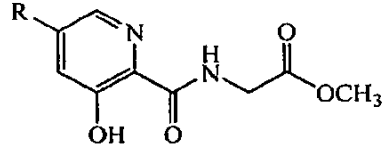
Aşağıdaki heteroaril ikameli fenil bileşiği, DME içinde trimetilsilil azid ve di-butil kalay oksit ile muamele edilerek ve karışımın bir mikrodalga reaktöründe 140 ° C, 150 W, 200 psi'ye ısıtılmasıyla {[5- (3-siyano-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} asetik asit metil ester'den hazırlanabilir.



20 ((3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) -fenil] -piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit metil ester:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (1 H, s), 9.55 (1 H, t, J = 6.1 Hz), 8.62 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1 H, d, J = 1.9 Hz), 7.76 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 4.12 (2 H, d, J = 6.1 Hz), 3.69 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 355 [M+H]⁺.

Sentetik yöntemleri tarif etmek amacıyla, Formül (I) bileşiklerinin başka bir zihinsel alt türü aşağıdaki formüle sahip olup:



burada sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıda Tablo II'de tarif edilen ikame edilmiş ya da edilmemiş heteroaril olan R birimleridir.

TABLO II

No.	R	No.	R
49	piridin-2-il	58	tiazol-2-il
50	piridin-3-il	59	tiazol-4-il
51	piridin-4-il	60	1,2,3,4-tetrazol-5-il

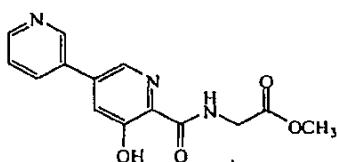
(tablonun devamı)

No.	R	No.	R
52	pirimidin-2-il	61	[1,2,4] triazol-5-il
53	pirimidin-4-il	62	imidazol-2-il
54	pirimidin-5-il	63	furan-2-il
55	izokinolin-1-il	64	furan-3-il
56	izokinolin-3-il	65	tiofen-2-il
57	izokinolin-4-il	66	tiofen-3-il

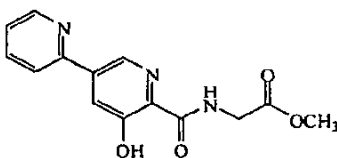
Hemen yukarıda açıklanan bileşikler içinde yer alan bileşikler, Şema I'de belirtilen ve yukarıda Örnek 1'de açıklanan prosedürle hazırlanabilir.

Şema 1'de belirtilen prosedür, (f) adımında 3-klorofenilboronik asit yerine diğer reaktiflerin kullanılmasıyla değiştirilebilir. Sınırlandırıcı olmayan ikame örnekleri arasında 3- (tiyazol-2-il) fenilboronik asit, 3- (tiyazol-4-il) fenil-boronik asit, 4- (tiyazol-2-il) fenilboronik asit, 4- (tiyazol-4-il) fenilboronik asit, 3- (imidazol-2-il) fenilboronik asit, 4- (imidazol-2-il) fenilboronik asit, 3- (furan-2-il) fenilboronik asit, 3- (furan-3-il) fenilboronik asit ve 3 - (tiyofen-2-il) fenilboronik asit bulunur.

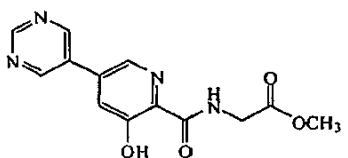
Aşağıdakiler, bu gibi bileşiklerin sınırlayıcı olmayan örnekleridir.



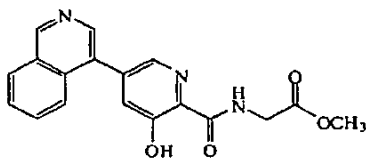
5 [(5-Hidroksi-bipiridinil-6-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.80 (1 H, s), 8.87 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.70 (1 H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.45 (1 H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.91 (1 H, ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.7$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.45 (1 H, ddd, $J = 7.9, 4.8, 0.7$ Hz), 4.28 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10 [(5'-Hidroksi-bipiridinil-6'-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.70 - 8.79 (2 H, m), 8.49 (1 H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.72 - 7.92 (3 H, m), 7.31 - 7.39 (1 H, m), 4.28 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.83 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

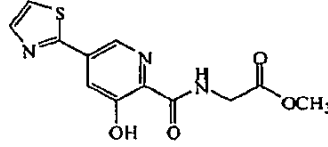


20 [(3-Hidroksi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.90 (1 H, s), 9.32 (1 H, s), 9.00 (2 H, s), 8.45 (1 H, br s), 8.34 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.29 (2 H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.84 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



25 [(3-Hidroksi-5-izokinolin-4-il-piridin-2-karbonil) -amino] -

asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.80 (1 H, s), 9.38 (1 H, br s), 8.51 (2 H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.27 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.67 - 7.93 (3 H, m), 7.51 (1 H, s), 4.31 (2 H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.85 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 338 [M+H] $^+$.



10 [(3-Hidroksi-5-tiazol-2-il-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.80 (1 H, s), 8.67 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.39 (1 H, br s), 7.93 (1 H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.78 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.43 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.22 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.78 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 294 [M+H] $^+$. Formül (I) bileşiklerinin bir başka zihinsel alt türü, aşağıdaki formüle sahip bileşikleri kapsamakta olup:



burada sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıda Tablo III'te tarif edilen ikame edilmiş ya da edilmemiş fenil olan R birimleridir.

Tablo III

No.	R	No.	R
67	2-florofenil	91	2-karbamoilfenil
68	3-florofenil	92	3-karbamoilfenil
69	4-florofenil	93	4-karbamoilfenil
70	2-klorofenil	94	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
71	3-klorofenil	95	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
72	4-klorofenil	96	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
73	2-siyanofenil	97	2- (azetidin-1-karbonil) fenil
74	3-siyanofenil	98	3- (azetidin-1-karbonil) fenil
75	4-siyanofenil	99	4- (azetidin-1-karbonil) fenil
76	2-metilfenil	100	2- (pirolidin-1-karbonil) fenil
77	3-metilfenil	101	3- (pirolidin-1-karbonil) fenil
78	4-metilfenil	102	4- (pirolidin-1-karbonil) fenil
79	2-etil-fenil	103	2- (piperidin-1-karbonil) fenil

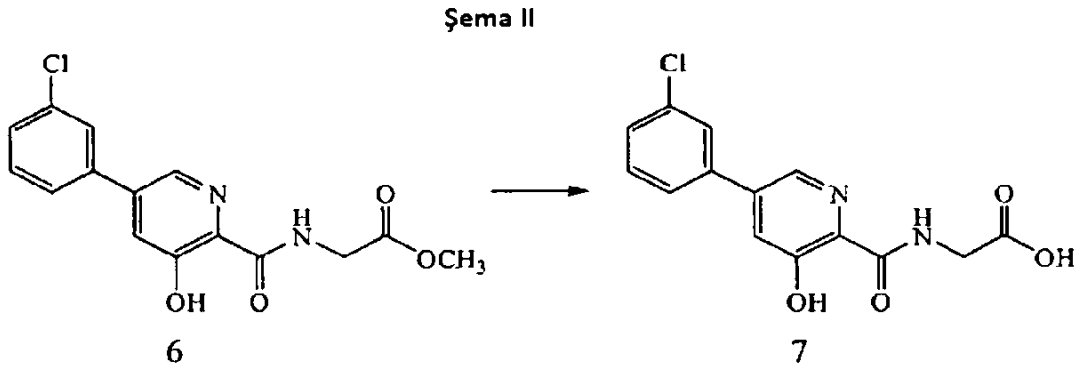
80	3-etil-fenil	104	3- (piperidin-1-karbonil) fenil
81	4-etil-fenil	105	4- (piperidin-1-karbonil) fenil
82	2-metoksifenil	106	2- (asetilamino) fenil
83	3-metoksifenil	107	3- (asetilamino) fenil

(Tablonun devamı)

No.	R	No.	R
84	4-metoksifenil	108	4- (asetilamino) fenil
85	2-n-propoksifenil	109	2- (etan karbonil amino) fenil
86	3-n-propoksifenil	110	3- (etan karbonil amino) fenil
87	4-n-propoksifenil	111	4- (etan karbonil amino) fenil
88	2-izopropoksifenil	112	2- (siklopropankarbonil amino)
89	3-izopropoksifenil	113	3- (siklopropankarbonil amino)
90	4-izopropoksifenil	114	4- (siklopropankarbonil amino)

Buluşun bir uygulamasında, R, 2-florofenil, 3-florofenil veya 4-florofenil arasından seçilir. Tercih edilen bir uygulamada, R, 3-florofenildir. Daha çok tercih edilen bir uygulamada, bileşik 5, 3-florofenildir. Daha çok tercih edilen bir uygulamada, bileşik {[5- (3-florofenil)) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} asetik asittir.

Hemen yukarıda açıklanan bileşikler, Şema II'de belirtilen ve Örnek 2'de açıklanan prosedürle hazırlanabilir.



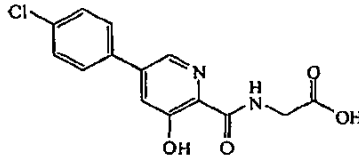
10

Reaktifler ve koşullar: (a) NaOH, H₂O/THF; oda sıcaklığı, 1 saat.

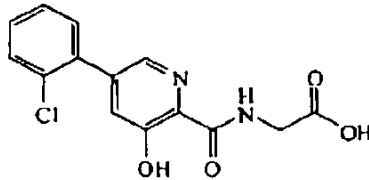
ÖRNEK 2

{[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit (7) {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asidin (7) hazırlanışı: THF (5mL) içindeki {[5-(3-kloro-fenil)-3-hidroksi-piridin-2-karbonil]-amino}-asetik asit metil ester, 6, (0 163 g, 0 509 mmol) 5 çözeltisine, 1M NaOH (1 5 ml, 1 27 mmol) eklenir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır Çözelti 1M HCl (3 mL) kullanılarak asitleştirilir, çözücü indirgenmiş basınç altında çıkarıldı ve elde edilen katı CHCl₃: izopropanol 10 (1: 1) içinde süspanse edildi, süzüldü ve süzüntü kurutuldu (MgSO₄), süzüldü ve indirgenmiş basınç altında yeniden konsantre edildi.

Ham materyal az miktarda MeOH ile ezildi ve renksiz bir katı halinde 0.10 g (%64 verim) istenen ürün elde edildi. ¹H NMR (400 15 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.47 (2 H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.30-7.65 (4H, m), 4.07 (2H, s). HPLC-MS: *m/z* 307 [M+H]⁺. Aşağıdakiler sınırlayıcı olmayan örneklerdir.

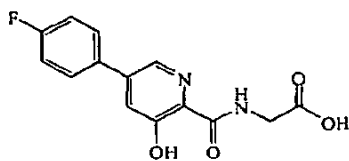


{[5- (4-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.33 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.61 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.42 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.06 (2 H, s). HPLC- MS: *m/z* 307



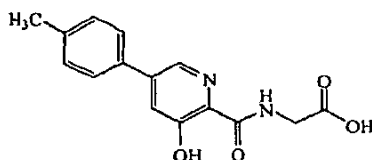
25 [M+H]⁺{[5- (2-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.10 (1 H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.40-7.56 (1 H, m), 7.09-7.40 (4 H, m), 4.07 (2H s).

HPLC-MS: m/z 307 $[M+H]^+$.



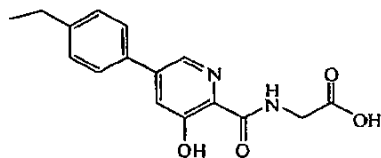
5 { [5- (4-Fluorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

12.39 (1 H, br s), 9.38 (1 H, t, $J = 6.2$ Hz), 8.53 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.91 (2 H, dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.38 (2 H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.02 (2 H, d, $J = 6.4$ Hz). HPLC-MS: m/z 291 $[M+H]^+$.

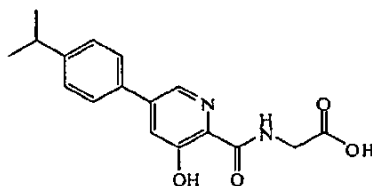


10

{ [3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) piridin-2-karbonil] amino} -
asetik asit: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.40 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.53 (2 H, d, $J = 8.42$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.05$ Hz),
15 4.10 (2 H, s), 2.31 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 287 $[M+H]^+$.



{ [5- (4-Etilfenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm
20 12.40 (1 H, s), 9.35 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.52 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.76 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.02 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.68 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.22 (3 H, t, $J = 7.5$ Hz). HPLC-MS: m/z 287 $[M+H]^+$.

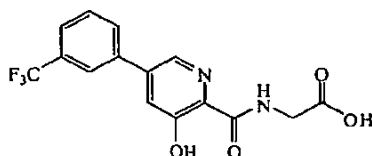


25

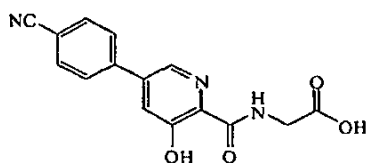
{ [3-Hidroksi-5- (4-izopropilfenil) piridin-2-karbonil] amino} -

asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm

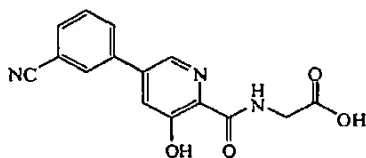
12.40 (1 H, s), 9.36 (1 H, t, $J = 6.2$ Hz), 8.52 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (2 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.76 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.02 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.97 (1 H, m, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz). HPLC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.



{[3-Hidroksi-5- (3-triflorometilfenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.42 (1 H, br s), 9.41 (1 H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.61 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.10 - 8.22 (2 H, m), 7.88 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.73 - 7.86 (2 H, m), 4.03 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



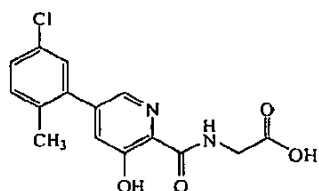
15 {[5- (4-Siyanofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.75-7.83 (4 H, m), 7.56 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.06 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



20

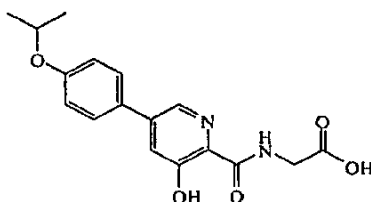
{[5- (3-Siyanofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.40 (1 H, s), 9.40 (1 H, t, $J = 6.17$ Hz), 8.59 (1 H, d, $J = 1.71$ Hz), 8.37 (1 H, s), 8.19 (1 H, d, $J = 7.77$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J = 7.88$ Hz), 7.86 (1 H, d, $J = 1.94$ Hz), 7.73 (1 H, t, $J = 7.77$ Hz), 4.00 (2 H, d, $J = 6.17$ Hz). HPLC-MS: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25



{[5- (5-Kloro-2-metilfenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-

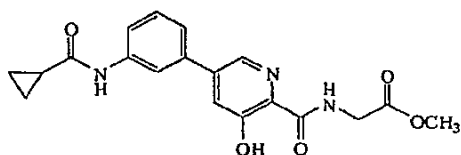
- 5 d_6) δ ppm 12.35 (1 H, br s), 9.34 (1 H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.17 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.33 - 7.45 (3 H, m), 3.95 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.22 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



10

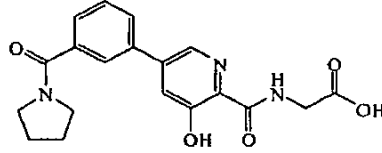
{[3-Hidroksi-5- (4-izopropoksifenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit:

- ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.36 (1 H, br s), 9.35 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.50 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz),
 15 7.27 - 7.46 (3 H, m), 7.02 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.70 - 4.85 (1 H, m), 4.01 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.29 (6 H, d, $J = 5.9$ Hz). HPLC-MS: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



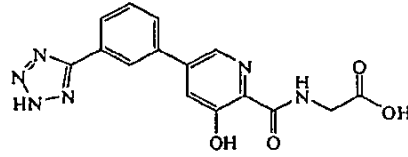
- 20 ((5- [3- (Siklopropankarbonil Amino) fenil] -3-hidroksi-piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit: ^1H NMR (250

- MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.40 (1 H, br s), 10.39 (1 H, s), 9.37 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.43 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.97 (1 H, s), 7.64 - 7.71 (1 H, m), 7.60 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.41 - 7.49 (2
 25 H, m), 3.99 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.73 - 1.86 (1 H, m), 0.74 - 0.84 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



((3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) fenil] -piridin-2-karbonil} amino) -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz,

5 DMSO- d_6) δ ppm 12.40 (1 H, s), 9.38 (1 H, t, $J = 6.3$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.56-7.63 (2 H, m), 4.01 (2 H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.41-3.54 (4 H, m), 1.76-1.96 (4 H, m). HPLC-MS: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

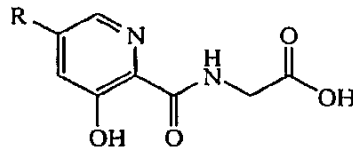


10

((3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) fenil] -piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, DMSO-

15 d_6) δ ppm 12.40 (1 H, s), 9.51 (1 H, br s), 8.50 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.88 - 7.99 (1 H, m), 7.72 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.34 - 7.53 (1 H, m), 7.48 (2 H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.38 (1 H, br s), 3.54 (2 H, br s) HPLC-MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bu açıklamanın Kategori I'nin dördüncü yönü aşağıdaki formüle sahip bileşikleri içermekte olup:



20

buradaki R birimleri, ikame edilmiş veya edilmemiş heteroarildir. Bu R birimlerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri, aşağıdaki Tablo IV'te tarif edilmiştir.

25

Tablo IV

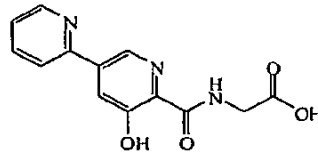
No.	R	No.	R
115	piridin-2-il	124	tiazol-2-il
116	piridin-3-il	125	tiazol-4-il
117	piridin-4-il	126	1,2,3,4-tetrazol-5-il
118	pirimidin-2-il	127	[1,2,4] triazol-5-il
119	pirimidin-4-il	128	imidazol-2-il
120	pirimidin-5-il	129	furan-2-il
121	izokinolin-1-il	130	furan-3-il
122	izokinolin-3-il	131	tiofen-2-il

(tablonun devamı)

No.	R	No.	R
123	izokinolin-4-il	132	tiofen-3-il

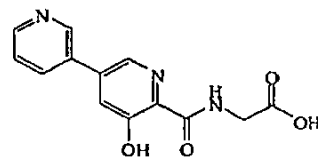
Bu açıklamanın Kategori I'nin dördüncü yönünü kapsayan 5 bileşikler, Şema II'de belirtilen ve buradaki Örnek 2'de tarif edilen ve Kategori I'in birinci ve ikinci yönünün üyeleri olan bileşiklerle başlayan prosedürle hazırlanabilir. Aşağıdakiler, Kategori I'in dördüncü yönünü kapsayan sınırlayıcı olmayan bileşik örnekleridir.

10

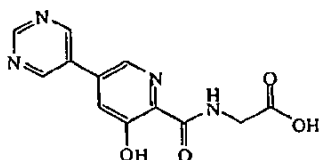


15 [(5'-Hidroksi-piridil-6'-karbonil) -amino] -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.45 (1 H, s), 9.45 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.91 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.73-8.79 (1 H, m) 8.20 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.01 (1 H, dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.52 (1 H, ddd, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Hz), 4.01 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

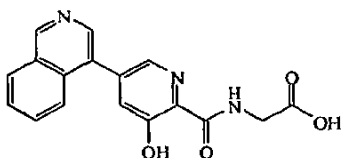
20



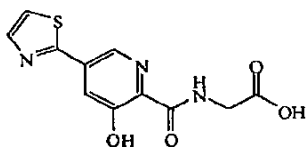
5 [(5-Hidroksi-piridil-6-karbonil) -amino] -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.44 (1 H, br s), 9.46 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 9.30 (1 H, s), 8.86 (1 H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.76 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.67 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.92 - 8.00 (2 H, m), 4.02 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



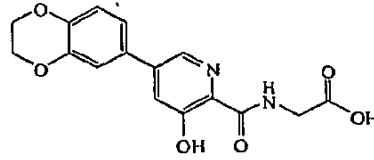
10 [[(3-Hidroksi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.45 (1 H, br s), 9.45 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 9.27 - 9.33 (3 H, m), 8.67 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.97 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 4.02 (2 H, d, $J = 6.2$ Hz). HPLC-MS: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



15 [(3-Hidroksi-5-izokinolin-4-il-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.53 (1 H, br s), 9.83 (1 H, s), 9.52 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.71 (1 H, s), 8.54 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.38 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.92 - 8.13 (3 H, m), 7.73 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.04 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



25 [(3-Hidroksi-5-tiyazol-2-il-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.50 (1 H, s), 9.46 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.76 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.07 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.00 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

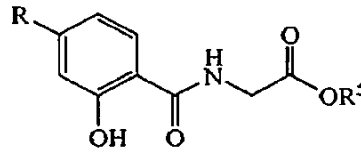


{[5- (2,3-Dihidro-benzo [1,4] dioksin-6-il) -3-hidroksi-

piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit: ^1H NMR (250 MHz,

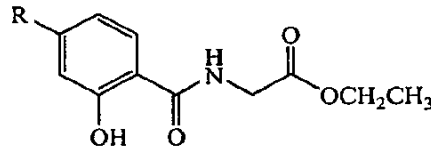
5 DMSO- d_6) δ ppm 12.83 (1 H, br s), 12.32 (1 H, s), 9.31 (1 H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.46 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.64 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.37 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.28 - 7.34 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.29 (4 H, s), 3.99 (2 H, d, $J = 6.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Bu tarifnamenin II. Kategorisi, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgili olup:



buradaki birinci özellik, aşağıdaki formüle sahip bileşikleri

15 kapsar:



R birimleri ikame edilmiş ya da edilmemiş fenildir. Bu R birimlerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri, aşağıdaki Tablo V'de

20 tarif edilmiştir.

Tablo V

No.	R	No.	R
133	2-florofenil	157	2-karbamoilfenil
134	3-florofenil	158	3-karbamoilfenil
135	4-florofenil	158	4-karbamoilfenil
136	2-klorofenil	160	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
137	3-klorofenil	161	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
138	4-klorofenil	162	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
139	2-siyanofenil	163	2- (azetidin-1-karbonil) fenil
140	3-siyanofenil	164	3- (azetidin-1-karbonil) fenil

141	4-siyanofenil	165	4- (azetidin-1-karbonil) fenil
142	2-metilfenil	166	2- (pirolidin-1-karbonil) fenil

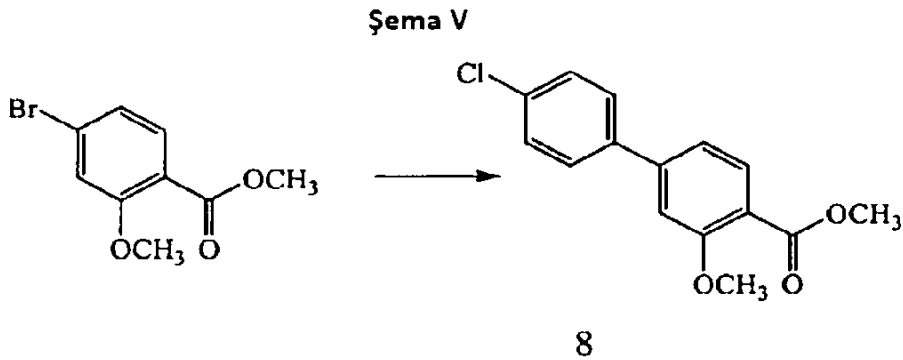
(tablonun devamı)

No.	R	No.	R
143	3-metilfenil	167	3- (pirolidin-1-karbonil) fenil
144	4-metilfenil	168	4- (pirolidin-1-karbonil) fenil
145	2-etil-fenil	169	2- (piperidin-1-karbonil) fenil
146	3-etil-fenil	170	3- (piperidin-1-karbonil) fenil
147	4-etil-fenil	171	4- (piperidin-1-karbonil) fenil
148	2-metoksifenil	172	2- (asetilamino) fenil
149	3-metoksifenil	173	3- (asetilamino) fenil
150	4-metoksifenil	174	4- (asetilamino) fenil
151	2-n-propoksifenil	175	2- (etan karbonil amino) fenil
152	3-n-propoksifenil	176	3- (etan karbonil amino) fenil
153	4-n-propoksifenil	177	4- (etan karbonil amino) fenil
154	2-izopropoksifenil	178	2- (siklopropankarbonil amino) fenil
155	3-izopropoksifenil	179	3- (siklopropankarbonil amino) fenil
156	4-izopropoksifenil	180	4- (siklopropankarbonil amino) fenil

Buluşun bir uygulamasında, R, 2-florofenil, 3-florofenil veya 4-florofenil arasından seçilir.

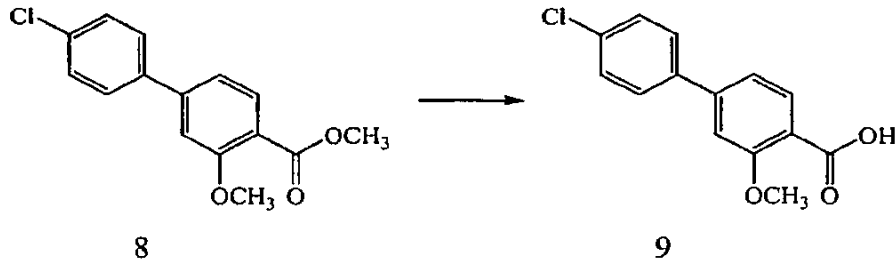
5 Tercih edilen bir uygulamada, R, 3-florofenildir.

Bu tarifnamenin Kategori II'sinin birinci yönünü kapsayan bileşikler, Şema V'te belirtilen ve aşağıda Örnek 3'te açıklanan prosedürle hazırlanabilir.

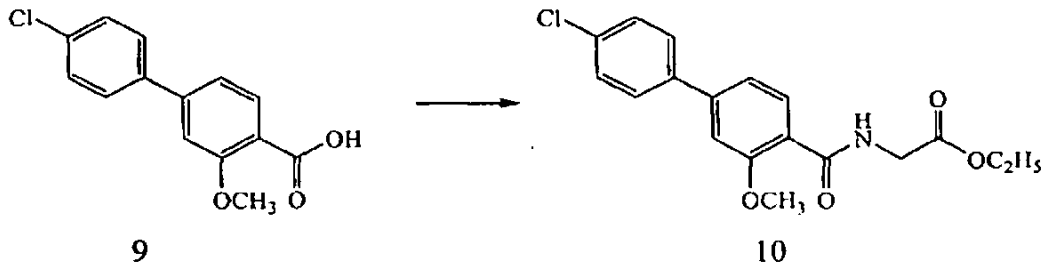


10

Reaktifler ve koşullar: (a) 4-klorofenil boronik asit, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioksan / MeOH; 80°C, 3 saat.



Reaktifler ve koşullar: (b) 4-klorofenil boronik asit,
Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄,



5

Reaktifler ve koşullar: (c) glisin etil ester HCl, EDCI, HOBT,
DIPEA, DMF, CH₂Cl₂; oda sıcaklığı, 16 saat.

ÖRNEK 3 [(4'-Kloro-3-metoksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -
10 asetik asit etil ester (10)

4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asit metil esterin (8)
hazırlanması: Azot battaniyesi altında oda sıcaklığında, 1,4-
dioksan (10 mL) ve MeOH (2.5 mL) içindeki bir gaz 4-bromo-2-
metoksibenzoat (0.70 g, 2.86 mmol) çözeltisine 4-klorofenil
15 boronik asit (0.536 g, 3.43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.233 g, 0.286
mmol) ve K₃PO₄ (0.728 g, 3.43 mmol) eklenir. Elde edilen
süspansiyon 80°C'ye ısıtıldı ve 3 saat karıştırıldı, ardından
reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve Celite™ içinden süzüldü.
20 Toplanan katılar, ilave MeOH ile yıkanır ve süzüntü, indirgenmiş
basınç altında konsantre edilir. Ham materyal silis üzerinde
(heksanlar: EtOAc gradyanı 6:1 ila 4:1) saflaştırılarak istenen
ürün turuncu kristaller halinde 0.614 g (% 78 verim) elde edildi.
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (1 H, d, J= 8.0 Hz), 7.52 -
7.56 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, J= 8.7 Hz), 7.17 (1 H, d, J = 8.0
25 Hz), 7.12 (1 H, d, J= 1.6 Hz), 3.99 (3 H, s), 3.92 (3 H, s).
HPLC-MS: m/z 277 [M+H]⁺.

4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asitin (9)

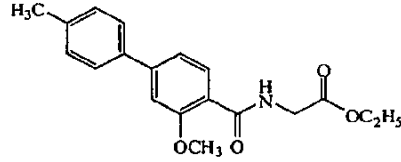
hazırlanması: Oda sıcaklığında bir 4'-kloro-3-metoksi-biphenil-4-karboksilik asit metil ester, 8, (0.615 g, 2.22 mmol) THF (20 mL) ve H₂O (5 mL) çözeltisine LiOH (0.932 g, 22.2 mmol) eklenir.

5 Oluşan süspansiyon 2 saat geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon soğutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, konsantre HCl kullanılarak asitleştirilir ve elde edilen katı, H₂O ile yıkanıp süzülerek toplanır ve kurutulur ve 0.532 g (%91) istenen ürün gri bir katı halinde elde edilir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.69 (1 H, br s), 8.26 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.53 - 7.58 (2 H, m), 7.44 - 7.50 (2 H, m), 7.33 (1 H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.20 (1 H, d, *J* = 1.3 Hz), 4.17 (3 H, s). HPLC-MS: *m/z* 263 [M+H]⁺.

15 [(4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit etil esterinin (10) hazırlanması: N₂ altında oda sıcaklığında 4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asit, 9, (0.325 g, 1.24 mmol) CH₂Cl₂ (5 mL) ve DMF (1.5 mL) çözeltisine glisin etil ester hidroklorür (0.19 g, 1.36 mmol), 1- (3-dimetilamino-propil) ve diizopropiletilamin (DIPEA) (0.432 ml, 2.28 mmol).-3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.261 g, 1.36 mmol), 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) (0.033 g, 0.248 mmol) ilave edilir Nihai süspansiyon, 16 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltilir ve 1M HCl, 1M NaOH ve doymuş sulu NaCl ile yıkanır. Organik faz ayrılır, kurutulur (MgSO₄), 25 süzülür ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Ham materyal, renksiz bir katı halinde 0.364 g (% 85 verim) istenen ürün verecek şekilde silis (heksanlar: EtOAc 1: 1) üzerinde arıtılır.

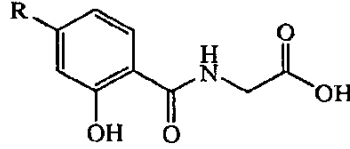
30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (1 H, br s), 8.28 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.53 - 7.57 (2 H, m), 7.42 - 7.46 (2 H, m), 7.27 (1 H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.14 (1 H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.29 (2 H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.09 (3 H, s), 1.34 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz). HPLC-MS: *m/z* 348 [M+H]⁺.

Sınırlayıcı olmayan başka bir örnek ise aşağıdakileri içerir.



[(3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit etil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.52 (br s, 1 H), 8.26 (d, $J = 8.14$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.05$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 3 H), 7.17 (d, $J = 1.37$ Hz, 1 H), 4.13 - 4.45 (m, 4 H), 4.08 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.18$ Hz, 3 H). HPLC-MS: m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Formül (I) bileşikleri ayrıca aşağıdaki formüle sahip bileşikleri de kapsamakta olup;



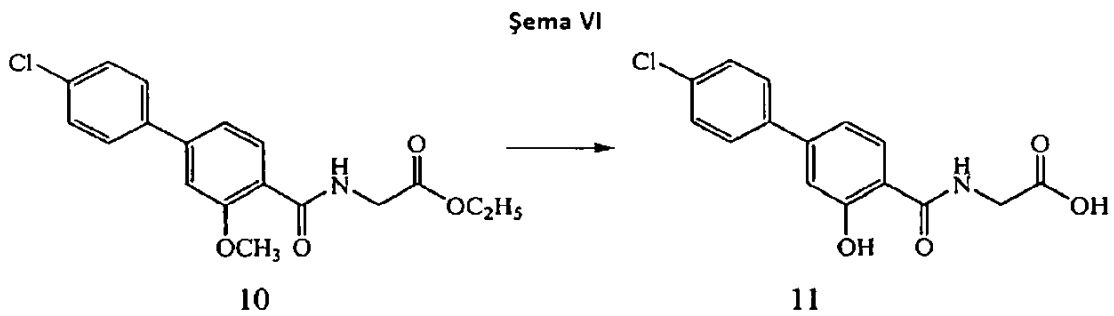
buradaki R birimleri, ikame edilmiş veya edilmemiş fenildir. Bu R birimlerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri, aşağıdaki Tablo VI'da tarif edilmiştir.

Tablo VI

No.	R	No.	R
181	2-florofenil	205	2-karbamoilfenil
182	3-florofenil	206	3-karbamoilfenil
183	4-florofenil	207	4-karbamoilfenil
184	2-klorofenil	208	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
185	3-klorofenil	209	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
186	4-klorofenil	210	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
187	2-siyanofenil	211	2- (azetidid-1-karbonil) fenil
188	3-siyanofenil	212	3- (azetidid-1-karbonil) fenil
189	4-siyanofenil	213	4- (azetidid-1-karbonil) fenil
190	2-metilfenil	214	2- (pirolidid-1-karbonil) fenil
191	3-metilfenil	215	3- (pirolidid-1-karbonil) fenil
182	4-metilfenil	216	4- (pirolidid-1-karbonil) fenil
193	2-etil-fenil	217	2- (piperidid-1-karbonil) fenil
194	3-etil-fenil	218	3- (piperidid-1-karbonil) fenil
195	4-etil-fenil	219	4- (piperidid-1-karbonil) fenil
196	2-metoksifenil	220	2- (asetilamino) fenil

197	3-metoksifenil	221	3- (asetilamino) fenil
198	4-metoksifenil	222	4- (asetilamino) fenil
199	2-n-propoksifenil	223	2- (etan karbonil amino) fenil
200	3-n-propoksifenil	224	3- (etan karbonil amino) fenil
201	4-n-propoksifenil	225	4- (etan karbonil amino) fenil
202	2-izopropoksifenil	226	2- (siklopropankarbonil amino) fenil
203	3-izopropoksifenil	227	3- (siklopropankarbonil amino) fenil
204	4-izopropoksifenil	228	4- (siklopropankarbonil amino) fenil

Hemen yukarıda açıklanan bileşikler, Şema VI'da belirtilen ve aşağıda Örnek 4'te tarif edilen prosedürle hazırlanabilir.



5

Reaktifler ve koşullar: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; oda sıcaklığı, 3 gün.

ÖRNEK 4

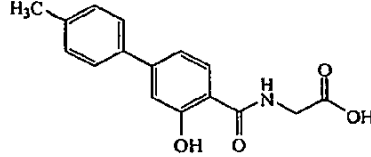
[(4'-Kloro-3-hidroksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit (11)

10 [(4'-kloro-3-hidroksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asidin (11) hazırlanışı: CH_2Cl_2 (2 mL) içinde azot altında oda sıcaklığında [(4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit etil ester (0.053 g, 0.152 mmol) çözeltisine BBr_3 (CH_2Cl_2 içerisinde 1.52 ml 1M çözeltisi, 1.52 mmol) damla damla eklenir. Oluşan karışım 3 gün boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon H_2O (0.5 mL) ile söndürüldü, sonra konsantre HCl ile pH 1 olana kadar asitleştirildi. Karışım EtOAc (x 2) ile ekstre edildi, organik faz ayrıldı, kurutuldu (MgSO_4), süzüldü ve azaltılmış basınç altında konsantre edildi. Ham materyal, beyaz bir katı halinde arzu edilen üründen 0.019 g (% 41 verim) verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile arıtılır.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.41 (1 H, s), 9.19 (1 H, s),

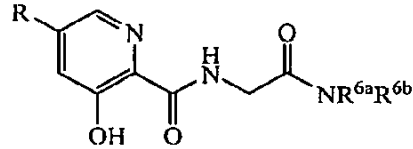
7.96 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.26 (1 H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 3.99 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz). HPLC-MS: m/z . m/z 306 [M+H]⁺.

5 Aşağıdaki, bu tarifnamenin II. Kategorisinin ikinci yönünün sınırlayıcı olmayan bir örneğidir.



[(3-Hidroksi-4'-metil-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit:
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.37 (1 H, s), 9.17 (1 H, s),
10 7.94 (1 H, d, $J = 8.32$ Hz), 7.60 (2 H, d, $J = 8.14$ Hz), 7.29 (2
H, d, $J = 7.96$ Hz), 7.22 (1 H, dd, $J = 8.32, 1.83$ Hz), 7.18 (1 H,
d, $J = 1.74$ Hz), 4.00 (2 H, d, $J = 5.67$ Hz), 2.35 (3 H, s). HPLC-
MS: m/z . m/z 286 [M+H]⁺.

Bu tarifnamenin III. Kategorisi, aşağıdaki formüle sahip
15 bileşiklerle ilgili olup:



burada sınırlayıcı olmayan R, R^{6a} ve R^{6b} örnekleri
aşağıda Tablo VII'de
açıklanmaktadır.

20

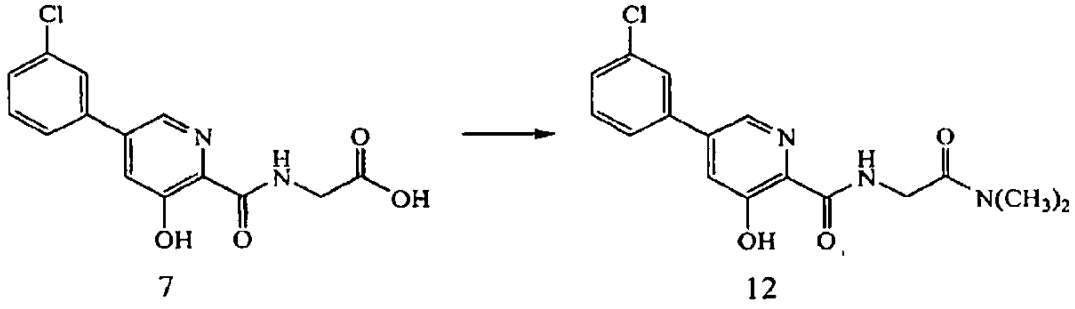
Tablo VII

No.	R	R ^{6a}	R ^{6b}
229	2-florofenil	-H	-H
230	3-florofenil	-H	-H
231	4-florofenil	-H	-H
232	2-klorofenil	-H	-H
233	3-klorofenil	-H	-H

(tablonun devamı)

No.	R	R ^{6a}	R ^{6b}
234	4-klorofenil	-H	-H
235	2-metilfenil	-H	-H
236	3-metilfenil	-H	-H
237	4-metilfenil	-H	-H
238	2-florofenil	- CH ₃	-H
239	3-florofenil	- CH ₃	-H
240	4-florofenil	- CH ₃	-H
241	2-klorofenil	- CH ₃	-H
242	3-klorofenil	- CH ₃	-H
243	4-klorofenil	- CH ₃	-H
244	2-metilfenil	- CH ₃	-H
245	3-metilfenil	- CH ₃	-H
246	4-metilfenil	- CH ₃	-H
247	2-florofenil	- CH ₃	- CH ₃
248	3-florofenil	- CH ₃	- CH ₃
249	4-florofenil	- CH ₃	- CH ₃
250	2-klorofenil	- CH ₃	- CH ₃
251	3-klorofenil	- CH ₃	- CH ₃
252	4-klorofenil	- CH ₃	- CH ₃
253	2-metilfenil	- CH ₃	- CH ₃
254	3-metilfenil	- CH ₃	- CH ₃
255	4-metilfenil	- CH ₃	- CH ₃
256	2-florofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
257	3-florofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
258	4-florofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
259	2-klorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
260	3-klorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
261	4-klorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
262	2-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H
263	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H
264	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H

Şema VII



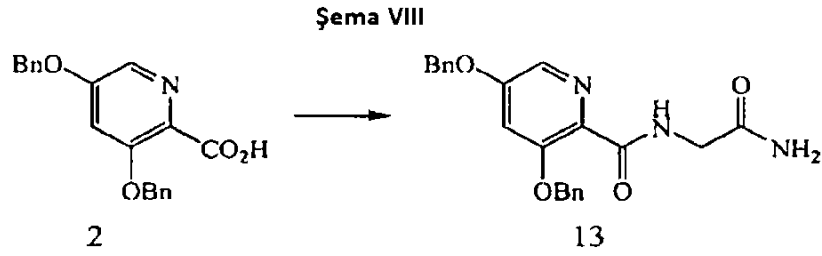
Reaktifler ve koşullar: (a)

ÖRNEK 5

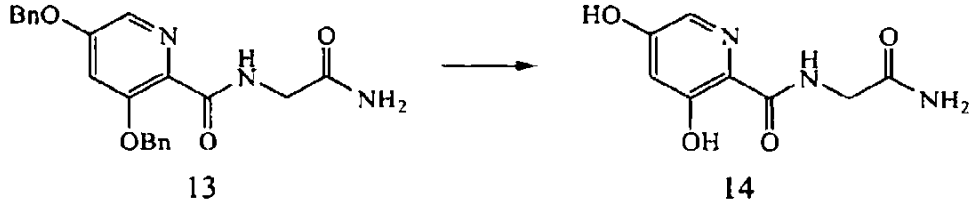
5 5- (3-Klorofenil) -N- [2- (dimetilamino) -2-oksoetil]-3-
hidroksipikolinamid(12) 5- (3-klorofenil) -N- [2- (dimetilamino)
-2-oksoetil] -3-hidroksipikolinamidin (12) hazırlanışı:
0 ° C'de DMF (2 mL) içindeki bir {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksi-
piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit, 7, (0.043 g, 0.139
10 mmol) çözeltilisine, N₂ altında, diizopropiletilamin (0.072 mi,
0.42 mmol), 1- (3-dimetilamino-propil) -3-etilkarbodiimid (EDCI)
(0.040 g, 0.21 mmol) ve 1 hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.002 g,
0.014 mmol) ilave edilir.

Elde edilen karışım 5 dakika boyunca dimetilamin (THF içinde
15 0.10 mL 2M çözeltisi, 0.21 mmol) eklenmeden önce karıştırılır.
Reaksiyon yavaş yavaş oda sıcaklığına kadar ılıtılır ve 3 gün
boyunca karıştırılır. Reaksiyon EtOAc ile seyreltildi, H₂O ve
doymuş sulu NaCl ile yıkandı. Organik faz kurutulur (MgSO₄),
filtre edilir, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve
20 ham materyal, renksiz bir katı halinde 0.20 g (%43 verim) istenen
ürün verecek şekilde silis (EtOAc) üzerinde arıtılır. ¹H NMR (250
MHz,

CDCl₃) δ ppm 11.90 (1 H, s), 8.83 (1 H, t, J = 4.6 Hz), 8.25 (1
H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1 H, m), 7.31 - 7.44 (4 H, m), 4.19 (2
25 H, d, J = 4.6 Hz), 2.99 (3 H, s), 2.98 (3 H, s). HPLC-MS: m/z
334 [M+H]⁺.

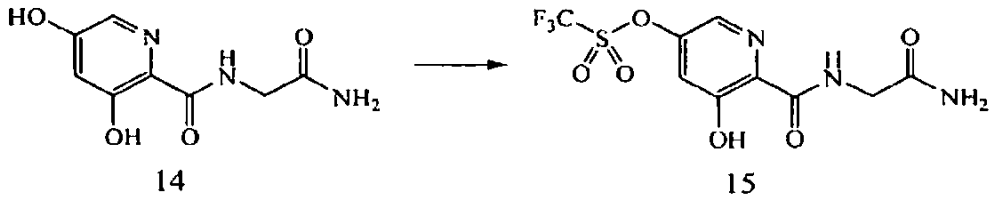


Reaktifler ve koşullar: (a) 2-amino asetamid HCL, EDCI, HOBT, DMF; 0°C ila oda sıcaklığı, 3 gün

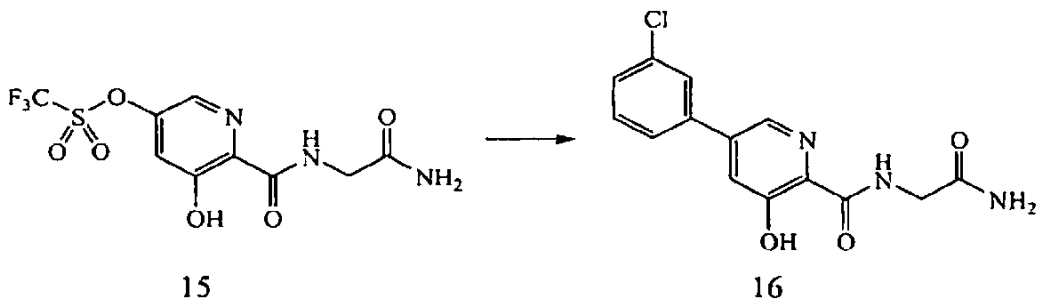


Reaktifler ve koşullar: (b) H₂: Pd/C, MeOH, oda sıcaklığı, 22 saat.

5



Reaktifler ve koşullar: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; oda sıcaklığı, 10 24 saat.



Reaktifler ve koşullar: (d) 3-klorofenilboronik asit, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioksan; 85°C, 48 saat

15 ÖRNEK 6

5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit

karbamoilmetil-amid (16)

3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit karbamoilmetil-amidin (13) hazırlanması: Oda sıcaklığında DMF (20 mL) içinde 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit, 2, (1.00 g, 2.99 mmol) çözeltisine, N₂ altında, 1- (3-dimetilaminopropil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.925 g, 5.97 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) (0.806 g, 5.97 mmol) eklenir. Elde edilen çözelti 15 dakika karıştırıldıktan sonra 2-aminoasetamid hidroklorür (0.66 g, 5.97 mmol) ve diizopropiletilamin (1.56 ml, 8.96 mmol) ilave edildi. 3 gün sonra reaksiyon karışımı, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve H₂O ilave edilir. Oluşan katı, süzme yoluyla toplanır ve beyaz bir katı halinde 0.598 g (%51 verim) istenen ürün verecek şekilde suyla yıkanır. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.39 (1 H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.01 (1 H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.28 - 7.56 (12 H, m), 7.11 (1 H, br s), 5.26 (2 H, s), 5.25 (2 H, s), 3.81 (2 H, d, *J* = 5.6 Hz). HPLC-MS: *m/z* 392 [M+H]⁺.

3,5-dihidroksi-piridin-2-karboksilik asit karbamoilmetil-amidin (14) hazırlanması: EtOH (100 mL) içinde %10 Pd/C (0.120 g) içeren bir 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit karbamoilmetil-amid, 13, (0.598 g, 1.53 mmol) çözeltisi 22 saat boyunca bir H₂ atmosferi altında karıştırılır.

Reaksiyon çözeltisi, Celite™ 'den süzülür ve toplanan katılar, sıcak MeOH ile yıkanır. Birleştirilen süzüntü ve yıkamalar, arzu edilen krem renkli katı üründen 0.32 g (% 99 verim) verecek şekilde indirgenmiş basınç altında konsantre edilir.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.42 (1 H, s), 10.84 (1 H, br s), 8.75 (1 H, t, *J* = 5.8 Hz), 7.75 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.47 (1 H, br s), 7.13 (1 H, br s), 6.67 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 3.85 (2 H, d, *J* = 5.9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 212 [M+H]⁺.

Triflorometansülfonik asit 6- (karbamoilmetil-karbamoil)-5-hidroksi-piridin-3-il esterin (15) hazırlanması: 0°C'de N₂ altında, MeOH (10 mL) ve DMF (5 mL) içindeki bir 3,5-dihidroksi-piridin-2-karboksilik asit karbamoilmetil-amid, 14, (0.30 g, 1.42 mmol) çözeltisine diizopropiletilamin (0.247 ml,

1.42 mmol), ardından N-feniltriflorometansülfonamid (0.508 g, 1.42 mmol) ilave edilir.

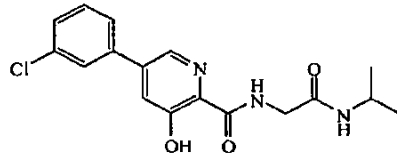
Oluşan karışım yavaş yavaş oda sıcaklığına ısıtılır ve 24 saat boyunca karıştırılmaya devam edilir. Çözücü daha sonra indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve ham materyal, uçuk san bir katı halinde 0.404 g (% 83 verim) istenen ürün verecek şekilde silis üzerinde (2% MeOH:CH₂Cl₂) arıtılır. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.85 (1 H, br s), 9.28 (1 H, t, J = 5.9 Hz), 8.41 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 7.85 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1 H, br s), 7.18 (1 H, br s), 3.88 (2 H, d, J = 6.1 Hz). HPLC-MS: m/z 344 [M+H]⁺.

5- (3-klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit karbamoilmetil-amidin hazırlanması (16): N₂ altında oda sıcaklığında, Gazı giderilmiş triflorometansülfonik asit 6- (karbamoilmetil-karbamoil) -5-hidroksi-piridin-3-il ester, 15, (0.20 g, 0.58 mmol) 1,4-dioksan (3.5 mL) içindeki bir çözeltisine 3-klorofenil boronik asit (0.109 g, 0.70 mmol), K₃P0₄ (0.148 g, 0.70 mmol) ve Pd (dppf) Cl₂ (0.048 g, 0.06 mmol) eklenir.

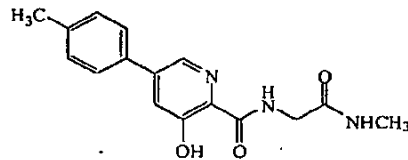
Elde edilen süspansiyon kapalı bir tüpte 90°C'de 22 saat ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve ilave 3-klorofenil boronik asit (0.055 g, 0.35 mmol) ve Pd (dppf) Cl₂ (0.048 g, 0.06 mmol) ilave edilir ve reaksiyon 22 saat daha 90°C'de yeniden ısıtılır.

Soğutulduktan sonra reaksiyon çözeltisi, Celite™ 'den süzülür ve toplanan katılar, ilave MeOH ile yıkanır. Süzüntü ve yıkamalar, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve tortu, CH₂Cl₂ içerisinde çözündürülür ve %10 sitrik asit ile yıkanır. Organik katman kurutulur (Na₂S0₄), süzülür ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, renksiz bir katı halinde 0.033 g (%18 verim) istenen ürün verecek şekilde silis üzerinde (% 2 MeOH: CH₂Cl₂) arıtılır. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.46 (1 H, s), 9.17 (1 H, t, J = 5.9 Hz), 8.55 (1 H, d, J= 2.0 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 0.9 Hz), 7.75 - 7.84 (2 H, m), 7.49 - 7.60 (3 H, m), 7.18 (1 H, s), 3.91 (2 H, d, J = 5.9 Hz). HPLC- MS: m/z 306 [M+H]⁺.

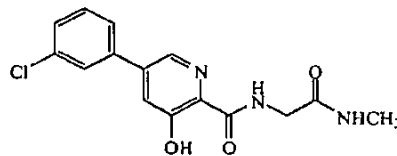
Aşağıdakiler, bu tarifnamenin III. Kategorisi kapsamındaki sınırlayıcı olmayan bileşik örnekleridir.



- 5 5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit (izopropil karbamoil-metil) -amid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.60 (1 H, t, $J = 6.4$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 - 7.53 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 - 7.43 (3 H, m), 5.69 (1 H, br s), 4.04 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 10 3.41 (1 H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.13 (6 H, d, $J = 6.6$ Hz). HPLC- MS: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



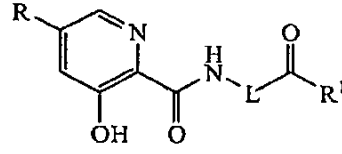
- 3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karboksilik asit 15 (metilkarbamoil-metil) -amid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.90 (1 H, s), 8.47 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.33 - 7.56 (3 H, m), 7.12 - 7.31 (2 H, m), 6.07 (1 H, br s), 3.90 - 4.24 (2 H, m), 2.66 - 2.98 (3 H, m), 2.35 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



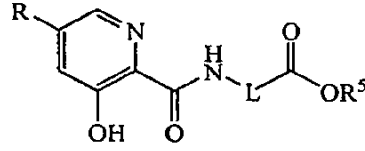
- 20 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit (metilkarbamoil-metil) -amid: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.79 (1 H, br s), 8.55 (1 H, br s), 8.31 (1 H, s), 25 7.60 (1 H, s), 7.41 - 7.53 (4 H, m), 6.01 (1 H, br s), 4.15 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.90 (3 H, d, $J = 4.7$ Hz). HPLC-MS: m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bu açıklamanın IV. Kategorisi, aşağıdaki formüle sahip

bileşiklerle ilgili olup:



ki burada aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgili:



5

sınırlayıcı olmayan R, R⁵ ve L birimlerinin

örnekleri aşağıda

Tablo VIII'de tarif

edilmiştir.

10

Tablo VIII

No.	R ⁵	R	L
265	-H	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -

(tablonun devamı)

No.	R ⁵	R	L
266	-H	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
267	-H	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
268	-H	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
269	-H	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
270	-H	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
271	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
272	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
273	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
274	- CH ₃	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
275	- CH ₃	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
276	- CH ₃	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
277	- CH ₃	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
278	- CH ₃	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
279	- CH ₃	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
280	- CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
281	- CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
282	- CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -

283	-CH ₂ CH ₃	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
284	-CH ₂ CH ₃	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
285	-CH ₂ CH ₃	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
286	-CH ₂ CH ₃	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
287	-CH ₂ CH ₃	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
288	-CH ₂ CH ₃	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
289	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
290	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
291	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
292	-H	2-florofenil	-CH(CH ₃)-
293	-H	3-florofenil	-CH(CH ₃)-
294	-H	4-florofenil	-CH(CH ₃)-
295	-H	2-klorofenil	-CH(CH ₃)-
296	-H	3-klorofenil	-CH(CH ₃)-
297	-H	4-klorofenil	-CH(CH ₃)-
298	-H	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
299	-H	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
300	-H	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
301	- CH ₃	2-florofenil	-CH(CH ₃)-
302	- CH ₃	3-florofenil	-CH(CH ₃)-
303	- CH ₃	4-florofenil	-CH(CH ₃)-

(tablonun devamı)

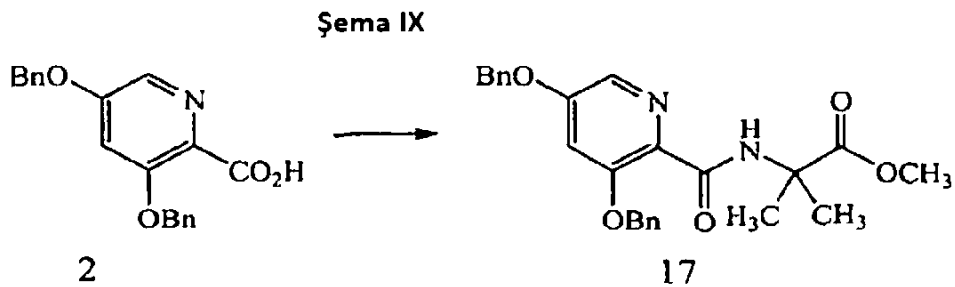
No.	R ⁵	R	L
304	- CH ₃	2-klorofenil	-CH(CH ₃)-
305	- CH ₃	3-klorofenil	-CH(CH ₃)-
306	- CH ₃	4-klorofenil	-CH(CH ₃)-
307	- CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
308	- CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
309	- CH ₃	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
310	-CH ₂ CH ₃	2-florofenil	-CH(CH ₃)-
311	-CH ₂ CH ₃	3-florofenil	-CH(CH ₃)-
312	-CH ₂ CH ₃	4-florofenil	-CH(CH ₃)-
313	-CH ₂ CH ₃	2-klorofenil	-CH(CH ₃)-
314	-CH ₂ CH ₃	3-klorofenil	-CH(CH ₃)-
315	-CH ₂ CH ₃	4-klorofenil	-CH(CH ₃)-
316	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
317	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
318	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
319	-H	2-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
320	-H	3-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -

321	-H	4-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
322	-H	2-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
323	-H	3-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
324	-H	4-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
325	-H	2-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
326	-H	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
327	-H	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
328	- CH ₃	2-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
329	- CH ₃	3-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
330	- CH ₃	4-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
331	- CH ₃	2-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
332	- CH ₃	3-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
333	- CH ₃	4-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
334	- CH ₃	2-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
335	- CH ₃	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
336	- CH ₃	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
337	-CH ₂ CH ₃	2-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
338	-CH ₂ CH ₃	3-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
339	-CH ₂ CH ₃	4-florofenil	-CH ₂ CH ₂ -
340	-CH ₂ CH ₃	2-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
341	-CH ₂ CH ₃	3-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -

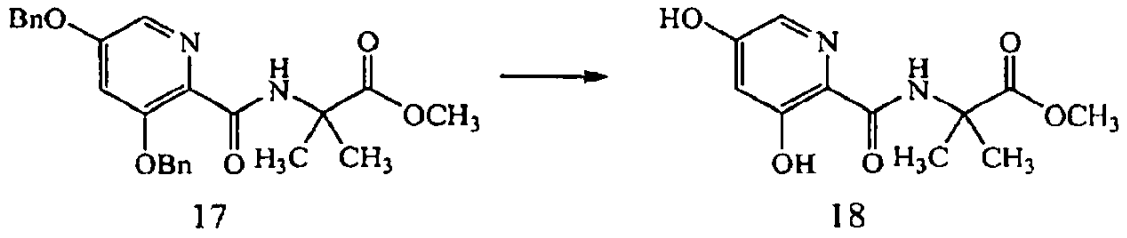
(tablonun devamı)

No.	R ⁵	R	L
342	-CH ₂ CH ₃	4-klorofenil	-CH ₂ CH ₂ -
343	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
344	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
345	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -

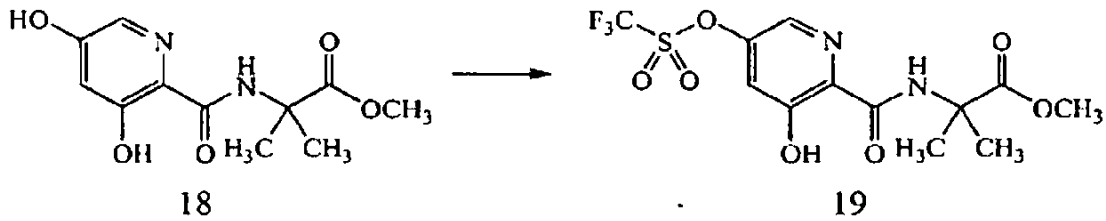
5 Hemen yukarıda tarif edilen ve R⁵'in C1-C4 doğrusal, dallanmış veya siklik alkil olduğu bileşikler, aşağıda Şema IX'te belirtilen ve Örnek 7'de tarif edilen prosedürlerle hazırlanabilir.



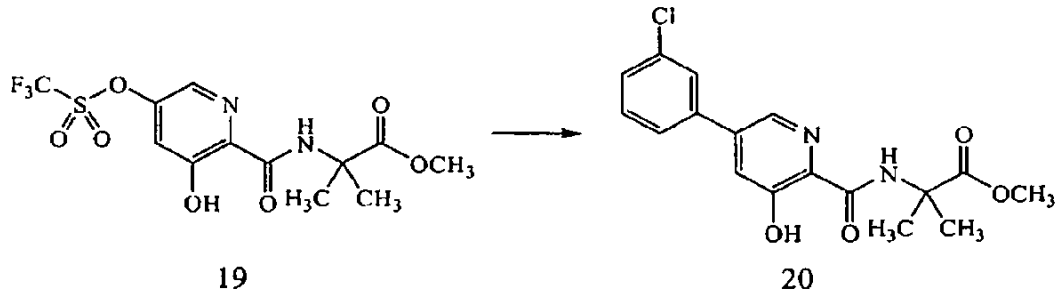
Reaktifler ve koşullar: (a) 2-amino-2-metilpropiyonik asit metil ester, EDCI, HOBT, DMF; 0°C ila oda sıcaklığı, 3 gün.



5 Reaktifler ve koşullar: (b) H₂: Pd/C, MeOH, oda sıcaklığı, 22 saat



Reaktifler ve koşullar: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; oda sıcaklığında, 24 saat



10 Reaktifler ve koşullar: (d) 3-klorofenilboronik asit, Pd (dppf) Cl₂, K₃P₀4, dioksan; 85°C, 48 saat.

ÖRNEK 7

15 2 - {[5- (3-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asit metil ester (20)

2 - [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metil-propiyonik asit metil ester (17) 'nin hazırlanması: N₂ altında oda sıcaklığında DMF (20 mL) içindeki bir 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit, 2, (1.0 g, 2.99 mmol) çözeltisine 1-20 (3-dimetilaminopropil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.925 g, 5.97 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.806 g, 5.97 mmol)

eklenir.

Karışım 15 dakika karıştırıldıktan sonra a-aminoizobütirik asit (0.917 g, 5.97 mmol) ve diizopropiletil-amin (DIPEA) (1.56 mL, 8.96 mmol) ilave edildi. Nihai çözelti, oda sıcaklığında 16 saat karıştırılır, daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Nihai kahverengi yağ, renksiz bir katı halinde 0.58 g (% 45 verim) istenen bileşiği verecek şekilde silis (EtOAc: heptan 1: 1) üzerinde arıtılır. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.31 - 7.48 (10 H, m), 6.90 (1 H, d, *J* = 2.3 Hz), 5.19 (2 H, s), 5.10 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 1.58 (6 H, s). HPLC-MS: *m/z* 435 [M+H]⁺.

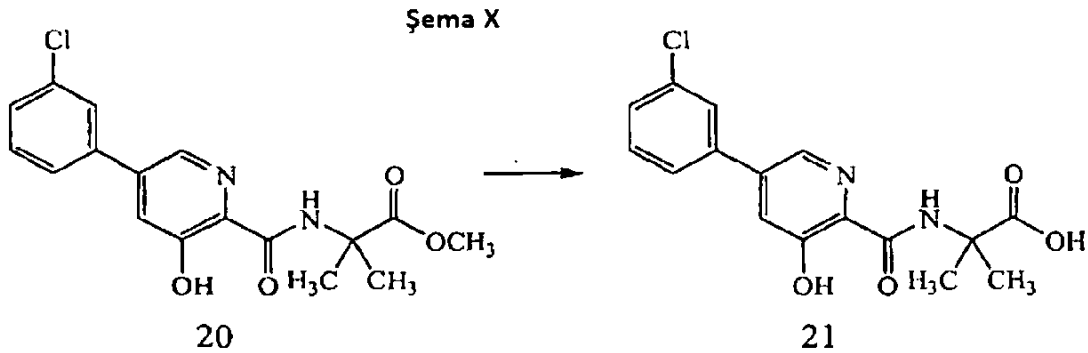
2 - [(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metil-propiyonik asit metil esterin (18) hazırlanması: % 10 Pd/C (0.116 g) içeren (100 mL) bir 2 - [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metilpropiyonik asit metil ester, (17), (0.58 g, 1.34 mmol) çözeltisi MeOH'da 22 saat boyunca bir H₂ atmosferi altında karıştırılır. Reaksiyon çözeltisi, Celite™ 'den süzülür ve toplanan katılar, sıcak MeOH ile yıkanır. Birleştirilen süzüntü ve yıkamalar, gri bir katı halinde 0.321 g (% 94 verim) istenen bileşiği verecek şekilde indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.67 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.58 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz), 3.69 (3 H, s), 1.56 (6 H, s). HPLC-MS: *m/z* 255 [M+H]⁺.

2 - [(3-hidroksi-5-triflorometansülfoniloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metil-propiyonik asit metil esterin (19) hazırlanması: 0°C'de N₂ altında 2 - [(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metil-propiyonik asit metil ester, 18, (0.312 g, 1.23 mmol), MeOH (10 mL) içeren diizopropiletilamin (0.214 mL, 1.23 mmol) içindeki bir çözeltiye N-fenil triflorometansülfonimid (0.439 g, 1.23 mmol) eklendi. Reaksiyon yavaş yavaş oda sıcaklığına ısıtılır ve 40 saat boyunca karıştırılır. Çözücü indirgenmiş basınç altında çıkarıldı ve kalan ham yağ silis üzerinde saflaştırıldı (EtOAc: heptan 1:9) 0.170 gr (%36 verim) istenen bileşik sarı bir yağ halinde elde edildi. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (1 H, b s), 8.19 (1 H,

d, $J = 2.4$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.74 (3 H, s), 1.63 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 387 $[M+H]^+$.

2 - ([5- (3-kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] - amino} -2-metil-propiyonik asit metil ester (20) 'nin
5 hazırlanması: N_2 altında oda sıcaklığında 1,4-dioksan (3 mL) içindeki gazdan arındırılmış bir 2 - [(3-hidroksi-5-triflorometansülfoniloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -2-metil-propiyonik asit metil este (0.17 g, 0.44 mmol) çözeltilisine 3-klofenil boronik asit (0.082 g, 0.53 mmol), $K_3P_0_4$ (0.112 g, 0.53
10 mmol) ve Pd (dppf) Cl_2 (0.036 g, 0.04 mmol) eklendi. Elde edilen süspansiyon kapalı bir tüpte 85 °C'de 20 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra reaksiyon çözeltilisi, Celite™ 'den süzülür ve toplanan katılar, ilave MeOH ile yıkanır. Süzüntü ve yıkamalar, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve tortu, CH_2Cl_2
15 içerisinde çözündürülür ve %10 sitrik asit ile yıkanır. Organik katman kurutulur (Na_2SO_4), süzülür ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilir.. Ham ürün, renksiz bir yağ halinde 0.112 g (% 73 verim) arzu edilen bileşiği verecek şekilde silis (EtOAc: heptan 1: 4) üzerinde arıtılır. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
20 11.83 (1 H, br s), 8.29 (1 H, br s), 8.10 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.40 (1 H, m), 7.08 - 7.34 (4 H, m), 3.65 (3 H, s), 1.55 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 349 $[M+H]^+$.

R^5 'in hidrojen olduğu Formül (I) bileşikleri, aşağıda Şema X'te belirtilen ve Örnek 8'de tarif edilen prosedürlerle
25 hazırlanabilir.



Reaktifler ve koşullar: (a) LiOH, THF/H₂O; oda sıcaklığında, 3 gün.

ÖRNEK 8

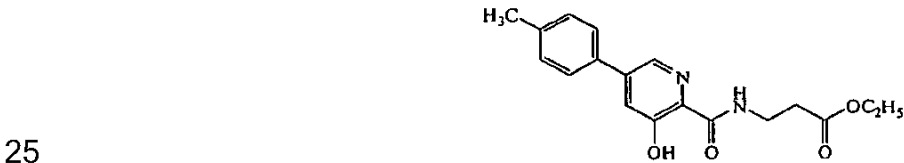
2 - {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asit (21)

2 - {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asidin (21) hazırlanması: 2 - {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asit metil ester çözeltisine, (20), (0.082 g, 0.24 mmol), THF (4 mL) içinde, LiOH (0.024 g, 0.98 mmol) ve H₂O (1 mL) eklenir ve elde edilen çözelti günlerce oda sıcaklığında karıştırılır.

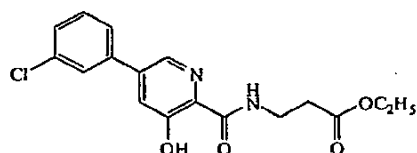
Çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve kalan soluk sarı katı, daha sonra 1M HCl ile pH, yaklaşık 1 olana kadar asitleştirilir ve çözeltinin EtOAc ile iki kez özü çıkarılır. Birleştirilen organik katmanlar birleştirilir, kurutulur (Na₂SO₄), süzülür ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve beyaz bir katı halinde 0.064 g (%81 verim) istenen bileşik elde edilir.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.99 (1 H, br s), 12.25 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.53 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.74 - 7.83 (2 H, m), 7.51 - 7.58 (2 H, m), 1.58 (6 H, s). HPLC-MS: *m/z* 335 [M+H]⁺.

Diğer sınırlayıcı olmayan örnekler aşağıdakileri içerir.

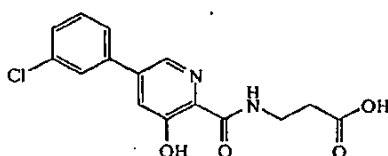


3 - [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit etil ester: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.12 (1 H, s), 8.44 (1 H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.31 (1 H, d, = 1.8 Hz), 7.44 - 7.55 (3 H, m), 7.30 (2 H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.21 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.76 (2 H, q, *J* = 6.4 Hz), 2.68 (2 H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.43 (3 H, s), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz). HPLC-MS: *m/z* 329 [M+H]⁺.



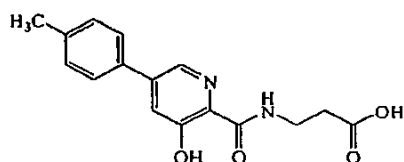
3 - [(3-Hidroksi-5- (3-klorofenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit etil ester: ^1H NMR (400 MHz,

- 5 CDCl_3) δ ppm 12.16 (1 H, s), 8.45 (1 H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.55 (1 H, s), 7.37 - 7.47 (4 H, m), 4.20 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.75 (2 H, q, $J = 6.3$ Hz), 2.68 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.28 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz). HPLC-MS: m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



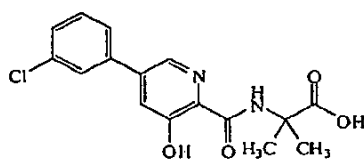
10

3 - {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} -propanoik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.63 (1 H, br s), 12.37 (1 H, br s), 9.20 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.50 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.91 (1 H, s), 7.72 - 7.84 (2 H, m), 7.54 (2 H, m), 15 3.54 (2 H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.58 (2 H, t, $J = 6.9$ Hz). HPLC-MS: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



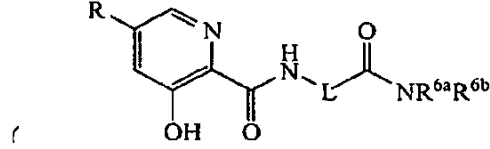
- 3 - [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit: ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.59 (1 H, br s), 9.15 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.46 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.54 (2 H, q, $J = 6.7$ Hz), 2.57 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.36 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25



2 - {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asit: ^1H NMR (250 MHz, DM-SO- d_6) δ ppm 12.99 (1 H, br s), 12.25 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.53 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.74 - 7.83 (2 H, m), 7.51 - 7.58 (2 H, m), 1.58 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 335 [M+H] $^+$.

5 Kategori IV'ün ikinci yönü, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgili olup:



10

burada sınırlayıcı olmayan R, R^{6a}, R^{6b} ve L birimlerinin örnekleri aşağıda Tablo IX'da tarif edilmiştir.

Tablo IX

No.	R ^{6a}	R ^{6b}	R	L
346	-H	-H	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
347	-H	-H	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
348	-H	-H	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
349	-H	-H	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
350	-H	-H	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
351	-H	-H	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
352	-H	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
353	-H	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
354	-H	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
355	- CH ₃	-H	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
356	- CH ₃	-H	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
357	- CH ₃	-H	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
358	- CH ₃	-H	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
359	- CH ₃	-H	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
360	- CH ₃	-H	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
361	- CH ₃	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
362	- CH ₃	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
363	- CH ₃	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
364	- CH ₃	- CH ₃	2-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
365	- CH ₃	- CH ₃	3-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
366	- CH ₃	- CH ₃	4-florofenil	-C(CH ₃) ₂ -
367	- CH ₃	- CH ₃	2-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -

368	- CH ₃	- CH ₃	3-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
369	- CH ₃	- CH ₃	4-klorofenil	-C(CH ₃) ₂ -

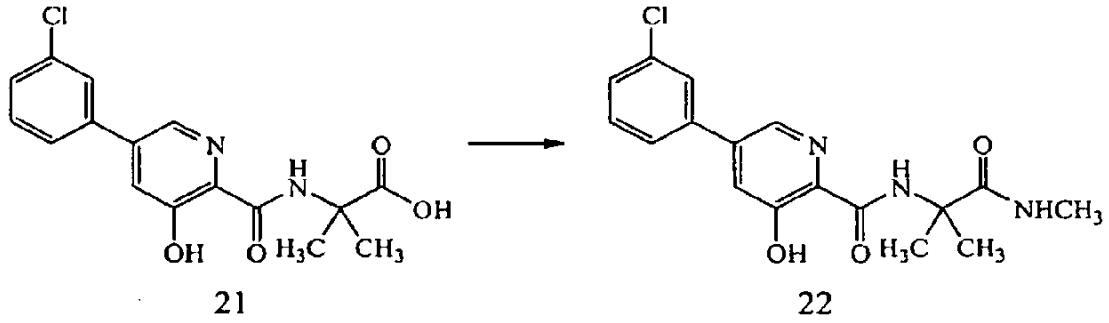
(tablonun devamı)

No.	R ^{6a}	R ^{6b}	R	L
370	- CH ₃	- CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
371	- CH ₃	- CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
372	- CH ₃	- CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
373	-CH ₂ CH ₃	-H	2-florofenil	-CH(CH ₃)-
374	-CH ₂ CH ₃	-H	3-florofenil	-CH(CH ₃)-
375	-CH ₂ CH ₃	-H	4-florofenil	-CH(CH ₃)-
376	-CH ₂ CH ₃	-H	2-klorofenil	-CH(CH ₃)-
377	-CH ₂ CH ₃	-H	3-klorofenil	-CH(CH ₃)-
378	-CH ₂ CH ₃	-H	4-klorofenil	-CH(CH ₃)-
379	-CH ₂ CH ₃	-H	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
380	-CH ₂ CH ₃	-H	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
381	-CH ₂ CH ₃	-H	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
382	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-florofenil	-CH(CH ₃)-
383	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-florofenil	-CH(CH ₃)-
384	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-florofenil	-CH(CH ₃)-
385	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-klorofenil	-CH(CH ₃)-
386	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-klorofenil	-CH(CH ₃)-
387	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-klorofenil	-CH(CH ₃)-
388	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
389	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
390	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-

5

Formül (I) Bileşiklerinin bir başka alt cinsi, aşağıda Şema XI'de belirtilen ve Örnek 9'da tarif edilen prosedürlerle hazırlanabilir.

Şema XI



Reaktifler ve koşullar: (a) $\text{CH}_3\text{NH}_2 \text{ HCl}$, EDCI, HOBT, DMF; 0°C ila oda sıcaklığında, 2 gün.

5 ÖRNEK 9

5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit (1-metil-1-metilkarbamoil-etil) -amid (22)

5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit (1-metil-1-metilkarbamoil-etil) -amid (22) 'nin hazırlanması: N_2

10 altında oda sıcaklığında, DMF (2 mL) içinde 2 - {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino} -2-metil-propiyonik asit çözeltisine, (21), (0.030 g, 0.09 mmol) 1- (3-dimetilamino-propil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.021 g, 0.13 mmol), 1-hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.012 g, 0.09 mmol) ve

15 diizopropiletilamin (DIPEA) (0.047 ml) (0.27 mmol) ilave edilir.

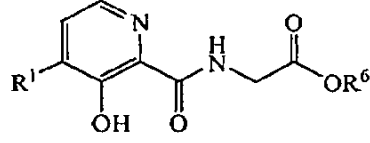
Reaksiyon 5 dakika karıştırıldıktan sonra metilamin hidroklorür (0.09 g, 0.13 mmol) eklenir. 2 gün karıştırıldıktan sonra çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve tortu, CH_2Cl_2 ile H_2O arasında paylaşılır. Organik tabaka ayrıldı, doymuş NaCl ile

20 yıkandı, kurutuldu (Na_2SO_4), süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, renksiz bir yağ halinde 0.025 g (%80 verim) istenen bileşiği verecek şekilde silika üzerinde ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:99) arıtılır.

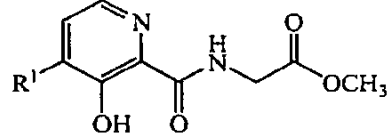
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.93 (1 H, br s), 8.50 (1 H, s),

25 8.26 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.38 - 7.50 (4 H, m), 6.50 (1 H, br s), 2.87 (3 H, d, $J = 4.7$ Hz), 1.71 (6 H, s). HPLC-MS: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Formül (I) bileşiklerinin bir başka alt cinsi, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgilidir:



5 bu, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle örneklenebilir olup:



ki burada R¹ birimleri ikame edilmiş veya ikame edilmemiş fenildir. Bu birimlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, aşağıdaki 10 Tablo X'te tarif edilmektedir.

TABLO X

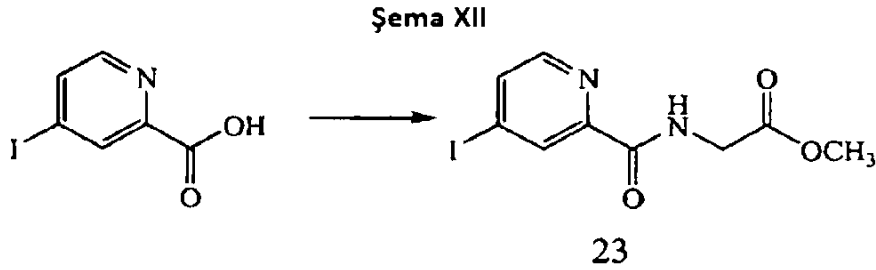
No.	R ¹	No.	R ¹
391	2-florofenil	415	2-karbamoilfenil
392	3-florofenil	416	3-karbamoilfenil
393	4-florofenil	417	4-karbamoilfenil
394	2-klorofenil	418	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
395	3-klorofenil	419	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
396	4-klorofenil	420	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
397	2-siyanofenil	421	2- (azetidin-1-karbonil) fenil
398	3-siyanofenil	422	3- (azetidin-1-karbonil) fenil
399	4-siyanofenil	423	4- (azetidin-1-karbonil) fenil
400	2-metilfenil	424	2- (pirolidin-1-karbonil) fenil
401	3-metilfenil	425	3- (pirolidin-1-karbonil) fenil
402	4-metilfenil	426	4- (pirolidin-1-karbonil) fenil
403	2-etil-fenil	427	2- (piperidin-1-karbonil) fenil
404	3-etil-fenil	428	3- (piperidin-1-karbonil) fenil
405	4-etil-fenil	429	4- (piperidin-1-karbonil) fenil
406	2-metoksifenil	430	2- (asetilamino) fenil
407	3-metoksifenil	431	3- (asetilamino) fenil
408	4-metoksifenil	432	4- (asetilamino) fenil

(tablonun devamı)

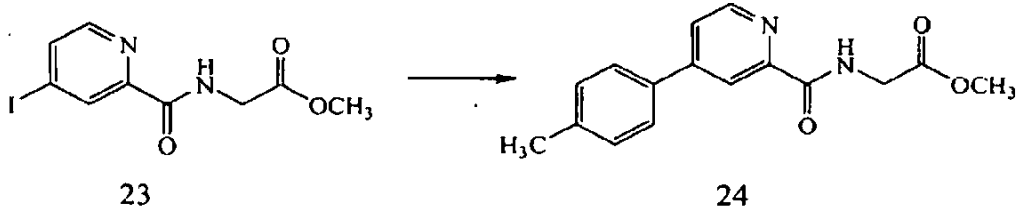
No.	R ¹	No.	R ¹
409	2-n-propoksifenil	433	2- (etan karbonil amino) fenil
410	3-n-propoksifenil	434	3- (etan karbonil amino) fenil

411	4-n-propoksifenil	435	4- (etan karbonil amino) fenil
412	2-izopropoksifenil	436	2- (siklopropankarbonil amino) fenil
413	3-izopropoksifenil	437	3- (siklopropankarbonil amino) fenil
414	4-izopropoksifenil	438	4- (siklopropankarbonil amino) fenil

Formül (I) bileşiklerinin bir başka alt cinsi, Şema XII'de belirtilen ve aşağıda Örnek 10'da tarif edilen prosedürle hazırlanabilir.



Reaktifler ve koşullar: (a) GlyOMe.HCl, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂; oda sıcaklığında, 16 saat.



Reaktifler ve koşullar: (b) 4-metilfenil boronik asit

Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioksan/H₂O; 70°C, 16 saat. ÖRNEK 10

[(4- (4-Metilfenil) piridin-2-karbonil) amino] -asetik asit metil ester (24)

15 [(4-iyodo-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil esterinin hazırlanması (23):

Oda sıcaklığında, N₂ altında, CH₂Cl₂ (35 mL) içindeki bir 4-iyodo-pikolinik asit (1.41 g, 5.66 mmol) çözeltisine 1- (3-dimetilaminopropil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (1.62 g, 8.49 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.077 g, 0.57 mmol) eklenir. Çözelti 5 dakika karıştırılır ve glisin metil ester hidroklorür (1.07 g, 8.49 mmol) eklenir ve reaksiyon 16 saat karıştırılır. Reaksiyon hacmi, indirgenmiş basınç altında

20

konsantre edilir ve ham materyal, EtOAc ve 1M K₂CO₃ arasında paylaştırıldı. Sulu faz çıkarılır ve organik faz H₂O ile yıkanır, doymuş NaCl, kurutuldu (MgSO₄), süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek kahverengi bir yağ elde edildi; bu, 5 renksiz bir katı halinde 0.805 g (%44 verim) istenen ürün verecek şekilde silis üzerinde (EtOAc: heptan gradyan 1:4) saflaştırıldı. HPLC-MS: m/z 321 [M+H]⁺.

[(4- (4-metilfenil) piridin-2-karbonil) amino] -asetik asit metil esterin (24) hazırlanması: 1,4-dioksan (4 mL) ve MeOH (2 10 mL) içerisindeki gazı giderilmiş bir [(4-iyodo-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester, 23, (0.150, 0.47 mmol) çözeltisine K₃PO₄ (0.109 mg, 0.52 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (0.038 g, 0.047 mmol) ve 4-metilfenil boronik asit (0.064 g, 0.47 mmol) eklenir.

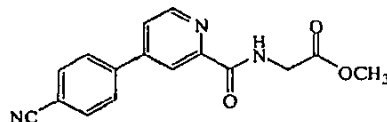
15 Reaksiyon, kapalı bir tüpte N₂ altında 16 saat boyunca 70°C'ye ısıtılır. Çözücüler daha sonra indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve kalan katı, CH₂Cl₂ ve 1M K₂CO₃ arasında paylaştırılır. Sulu faz ayrıldı ve organik faz H₂O, doymuş NaCl ile yıkandı, kurutuldu (MgSO₄), süzüldü ve indirgenmiş basınç altında 20 konsantre edildi. Ham materyal, 0.113 g (% 5 verim) istenen bileşiği vermek üzere silika (EtOAc: heptan gradyanı 1:4 ila 3:7) üzerinde saflaştırılır.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (1 H, dd, J = 5.1, 0.7 Hz), 8.55 (1 H, t, J = 4.8 Hz), 8.43- 8.44 (1 H, m), 8.43 (1 H, s), 25 7.66 (1 H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz), 7.63 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2 H,

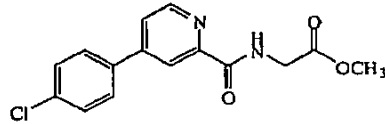
d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1 H, d, J = 5.9 Hz), 3.81 (2 H, s), 2.43 (3 H, s).

30 HPLC-MS: m/z 285 [M+H]⁺.

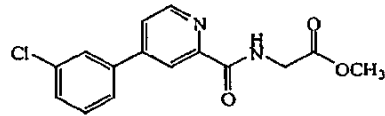
Aşağıdakiler, hemen yukarıda açıklanan bileşiklerin sınırlayıcı olmayan örnekleridir.



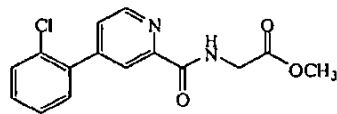
{[4- (4-Siyanofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.63 (1 H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.45 (1 H, t, $J = 5.3$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.74 (4 H, s), 7.59 (1 H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 4.24 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



{[4- (4-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.56 (1 H, dd, $J = 4.9, 0.9$ Hz), 8.47 (1 H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.33 (1 H, dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz), 7.51 - 7.61 (3 H, m), 7.41 (2 H, m), 4.23 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



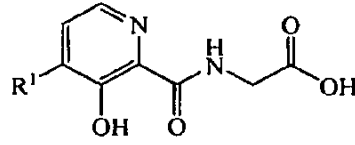
{[4- (3-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (1 H, dd, $J = 5.1, 0.7$ Hz), 8.47 (1 H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.33 (1 H, m), 7.62 (1 H, m), 7.57 (1 H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 7.47 - 7.54 (1 H, m), 7.31 - 7.42 (2 H, m), 4.24 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



{[4- (2-Klorofenil) piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.57 (1 H, dd, $J = 5.1, 0.7$ Hz), 8.46 (1 H, t, $J = 4.6$ Hz), 8.20 (1 H, dd $J = 1.8, 0.7$ Hz), 7.50 (1 H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 7.42 - 7.46 (1 H, m), 7.30 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.28 - 7.32 (2 H, m), 4.23 (2 H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.74 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Kategori V'nin ikinci yönü, aşağıdaki formüle sahip bileşikleri

içermekte olup:



burada R1 birimleri ikame edilmiş ya da edilmemiş fenildir, bunların sınırlayıcı olmayan örnekleri aşağıda Tablo XI'de tarif edilmiştir.

Tablo XI.

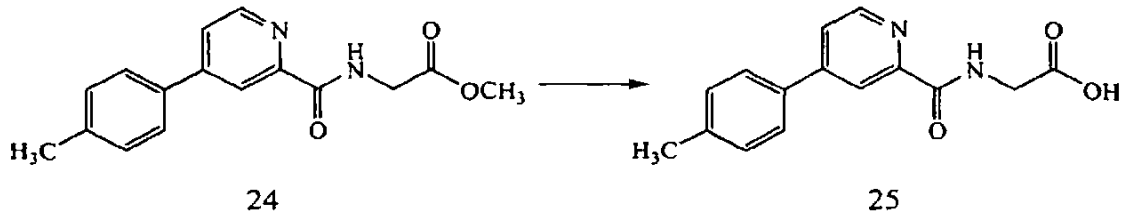
No.	R ¹	No.	R ¹
439	2-florofenil	463	2-karbamoilfenil
440	3-florofenil	464	3-karbamoilfenil

(tablonun devamı)

No.	R ¹	No.	R ¹
441	4-florofenil	465	4-karbamoilfenil
442	2-klorofenil	466	2- (aziridin-1-karbonil) fenil
443	3-klorofenil	467	3- (aziridin-1-karbonil) fenil
444	4-klorofenil	468	4- (aziridin-1-karbonil) fenil
445	2-siyanofenil	469	2- (azetidin-1-karbonil) fenil
446	3-siyanofenil	470	3- (azetidin-1-karbonil) fenil
447	4-siyanofenil	471	4- (azetidin-1-karbonil) fenil
448	2-metilfenil	472	2- (pirolidin-1-karbonil) fenil
449	3-metilfenil	473	3- (pirolidin-1-karbonil) fenil
450	4-metilfenil	474	4- (pirolidin-1-karbonil) fenil
451	2-etil-fenil	475	2- (piperidin-1-karbonil) fenil
452	3-etil-fenil	476	3- (piperidin-1-karbonil) fenil
453	4-etil-fenil	477	4- (piperidin-1-karbonil) fenil
454	2-metoksifenil	478	2- (asetilamino) fenil
455	3-metoksifenil	479	3- (asetilamino) fenil
456	4-metoksifenil	480	4- (asetilamino) fenil
457	2-n-propoksifenil	481	2- (etan karbonil amino) fenil
458	3-n-propoksifenil	482	3- (etan karbonil amino) fenil
459	4-n-propoksifenil	483	4- (etan karbonil amino) fenil
460	2-izopropoksifenil	484	2- (siklopropankarbonil amino) fenil
461	3-izopropoksifenil	485	3- (siklopropankarbonil amino) fenil
462	4-izopropoksifenil	486	4- (siklopropankarbonil amino) fenil

İkinci yöndeki bileşikler, Şema XIII'de belirtilen ve aşağıda Örnek 11'de tarif edilen prosedürle hazırlanabilir.

Şema XIII



Reaktifler ve koşullar: (a) LiOH, THF, H₂O; oda sıcaklığında, 16
5 saat.

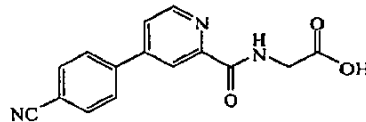
ÖRNEK 11

[(4- (4-Metil-fenil) piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit
(25)

10 [(4- (4-Metil-fenil) piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asidin
(25) hazırlanması: Oda sıcaklığında, [(4- (4-metil-fenil)
piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester, 24, (0.092
g, 0.32 mmol) çözeltisine H₂O (1 mL) ve LiOH.H₂O (0.027 g, 0.64
mmol) eklendi. Reaksiyon, 16 saat karıştırıldıktan sonra
çözelti, 1M HCl kullanılarak asitleştirilir.

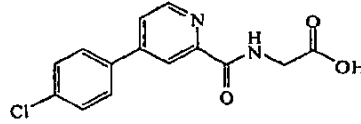
15 Solventler, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve kalan katı,
THF'nin bir karışımı içerisinde süspanse edilir: MeOH ve
süzüldü. Süzüntü, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir ve
elde edilen katı, MeOH ile ezilir ve süzülerek toplanır ve 0.012
g (%12 verim) arzu edilen bileşiği renksiz bir katı halinde
20 sunar. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (1 H, d, J = 4.8 Hz),
8.38 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J = 6.2 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 8.1
Hz), 7.38 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 4.21 (1 H, s), 2.44 (2 H, s).
HPLC-MS: m/z 271 [M+H]⁺.

25 Aşağıdakiler, Formül (I) 'e ait bileşiklerin sınırlayıcı olmayan
örnekleridir.



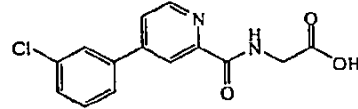
{[4- (4-Siyanofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ¹H
NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 8.38 (1 H,
30 br s), 7.71 - 8.01 (2 H, m), 4.10 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 282

[M+H]⁺.



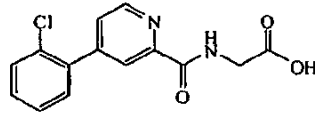
{[4-(4-Chlorophenyl)pyridine-2-carbonyl]-amino}-acetic acid:

5 { [4-(4-Chlorophenyl)pyridine-2-carbonyl]-amino}-acetic acid:
HPLC-MS: m/z 291 [M+H]⁺.



{[4-(3-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ¹H

10 NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (1 H, d, J = 5.5 Hz), 8.27 (1 H, br s), 7.73 (1 H, s), 7.77 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 7.0 Hz), 7.36 - 7.49 (3 H, m), 4.09 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 291 [M+H]⁺.



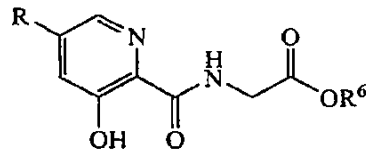
15

{[4-(2-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit: ¹H

NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (1 H, d, J = 4.9 Hz), 8.05 - 8.10 (1 H, m), 7.55 (1 H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 7.46 (1 H, dt, J = 3.9, 2.1 Hz), 7.35 (4 H, d, J = 2.7 Hz), 4.08 (2 H, s). HPLC-MS: m/z 291 [M+H]⁺.

20

Formül (I) bileşiklerinin bir başka alt cinsi, aşağıdaki formüle sahip olup:



25

burada sınırlayıcı olmayan R ve R⁶ örnekleri aşağıda Tablo XIII'de açıklanmaktadır.

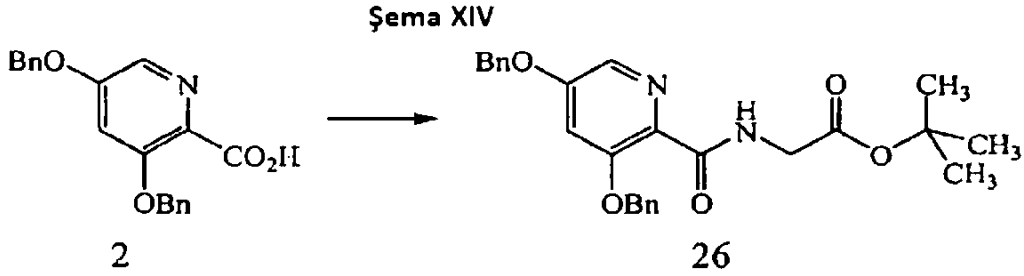
TABLO XII

No.	R	R ⁶	No.	R	R ⁶
487	-H	-H	502	-OCH ₃	-H
488	-H	-CH ₃	503	-OCH ₃	-CH ₃

(tablonun devamı)

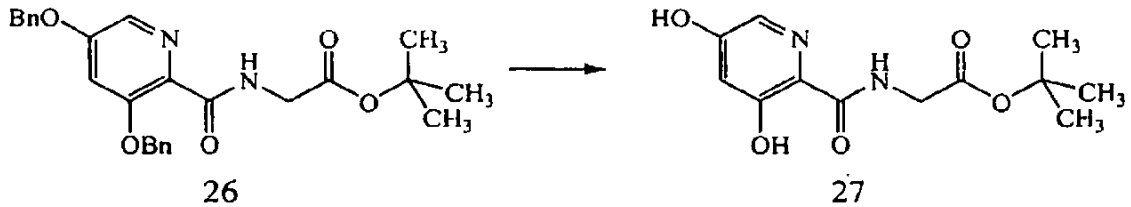
No.	R	R ⁶	No.	R	R ⁶
489	-H	-CH ₂ CH ₃	504	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃
490	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	505	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
491	-H	-C(CH ₃) ₃	506	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃
492	-OH	-H	507	-CN	-H
493	-OH	-CH ₃	508	-CN	-CH ₃
494	-OH	-CH ₂ CH ₃	509	-CN	-CH ₂ CH ₃
495	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	510	-CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
496	-OH	-C(CH ₃) ₃	511	-CN	-C(CH ₃) ₃
497	-Cl	-H	512	-F	-H
498	-Cl	-CH ₃	513	-F	-CH ₃
499	-Cl	-CH ₂ CH ₃	514	-F	-CH ₂ CH ₃
500	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	515	-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
501	-Cl	-C(CH ₃) ₃	516	-F	-C(CH ₃) ₃

Yukarıda tarif edilen bileşikler, Şema XIV-XVI'da belirtilen ve aşağıda Örnek 12-14'te açıklanan prosedürlerle hazırlanabilir.



5

Reaktifler ve koşullar: (a) glisin tert-butil ester HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; oda sıcaklığında, 48 saat.



10 Reaktifler ve koşullar: (b) H₂: Pd/C, EtOH, oda sıcaklığı, 22 saat.

ÖRNEK 12

[(3,5-Dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester (27)

5 [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil esterin (26) hazırlanması: N₂ altında, oda sıcaklığında, DMF (20 mL) içindeki bir 3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karboksilik asit, 2, (2.36 g, 6.36 mmol) çözeltilisine 1- (3-dimetil-aminopropil) -3-etil karbodiimid (EDCI) (1.83 g, 9.54 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) (0.086 g, 0.64 mmol) eklenir.

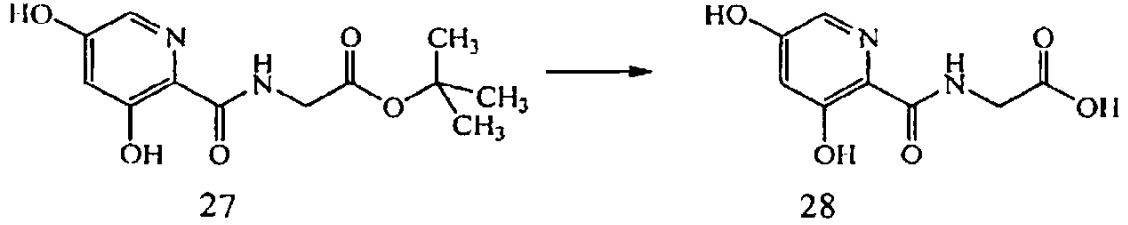
10 Karışım 15 dakika karıştırıldıktan sonra glisin tert-bütül ester hidroklorür (1.60 g, 9.54 mmol) ve diizopropiletilamin (DIPEA) (3.32 mi, 19.08 mmol) eklendi. Nihai çözeltili, oda sıcaklığında 48 saat karıştırılır, daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Nihai kahverengi yağ, sarı bir katı halinde
15 3.04 g (%99 verim) istenen bileşiği verecek şekilde silis (EtOAc) üzerinde arıtılır.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (1 H, t, J = 5.2 Hz), 8.01 - 8.08 (2 H, m), 7.27-7.54 (9 H, m), 6.97 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 5.24 (2 H, s), 5.13 (2 H, s), 4.17 (2 H, d, J = 5.2 Hz), 1.51 (9
20 H, s). HPLC-MS: m/z 449 [M+H]⁺.

[(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil esterin (27) hazırlanması: % 10 Pd/C (0.300 g) içeren EtOH (100 mL) içindeki bir [(3,5-bis-benziloksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester 26, (3.04 g, 6.79 mmol)
25 çözeltilisi 22 saat boyunca bir H₂ atmosferi altında karıştırılır. Süspansiyon daha sonra Celite™ 'den süzülür, düşük basınç altında konsantre edilir ve ham ürün, renksiz bir yağ halinde 1.20 g (%66 verim) istenen bileşik verecek şekilde silis üzerinde (2.5% MeOH/CH₂Cl₂) arıtılır.

30 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.90 (1 H, br s), 8.94 (1 H, br s), 8.20 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.77 (1 H, d, J = 2.1 Hz), 4.13 (2 H, d, J = 5.5 Hz), 1.53 (9 H, s). HPLC-MS: m/z 269 [M+H]⁺.

Şema XV



Reaktifler ve koşullar: (a) TFA, CH₂Cl₂; oda sıcaklığında, 16 saat.

ÖRNEK 13

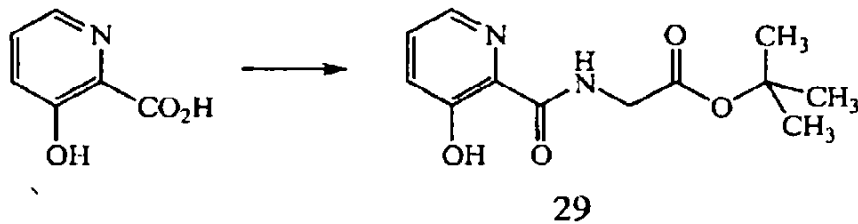
5 [(3,5-Dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit (29)

[(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asidin (29) hazırlanışı: Oda sıcaklığında, CH₂Cl₂ (4 mL) içindeki bir [(3,5-dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester, 28, (0.10 g, 0.37 mmol) çözeltisine trifloroasetik asit (1 mL) eklenir.

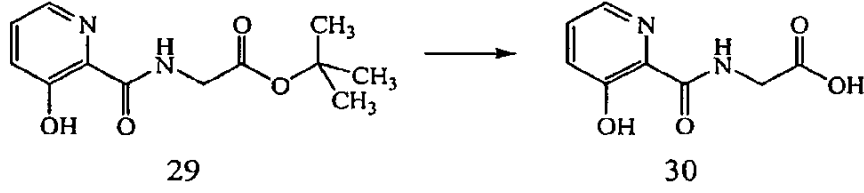
10 Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat karıştırılır ve daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Kalan katı madde süzülerek toplanır, Et₂O ile yıkanır ve istenen bileşik renksiz bir katı halinde 0.070 g (%89 verim) elde edilir.

15 ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.86 (1 H, br s), 9.00 (1 H, t, J = 6.1 Hz), 7.77 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.69 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 3.95 (1 H, d, J = 6.2 Hz). HPLC-MS: m/z 213 [M+H]⁺.

Şema XVI



Reaktifler ve koşullar: (a) glisin tert-butil ester HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; oda sıcaklığında, 3 gün.



5

Reaktifler ve koşullar: (b) TFA, CH₂Cl₂; oda sıcaklığında, 5 saat.

ÖRNEK 14

10 [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit (30)
[(3-hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil esterin (29) hazırlanması: 0°C'de N₂ altında, DMF (5 mL) içindeki bir 3-hidroksipikolinik asit (0.20 g, 1.44 mmol) çözeltisine diizopropiletilamin (DIPEA) (0.75 ml, 4.3 mmol), 1-
15 (3-dimetil-aminopropil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.412 g, 2.9 mmol) ve 1-hidroksibenzo-triazol (HOBT) (0.019 g, 0.14 mmol) eklendi.

Elde edilen karışım 5 dakika boyunca glisin tert-butil ester HCl (0.36 g, 2.9 mmol) eklenmeden önce karıştırıldı. Nihai
20 çözelti, oda sıcaklığında 3 gün karıştırılır, daha sonra indirgenmiş basınç altında konsantre edilir.

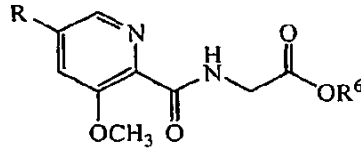
Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltilir, daha sonra 1M HCl, doymuş NaCl ile yıkanır, ve organik katman kurutulur (MgSO₄), süzülür ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek
25 g (% 22 verim) istenen kirli beyaz katı bileşiği elde etmek üzere ham bir yağ halinde silis üzerinde saflaştırılır (EtOAc / heptan 1: 4) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1 H, s), 8.39 (1 H, br s), 8.02 (1 H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz), 7.27 (1 H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.25 (1 H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 4.06 (2 H, d, J = 5.5
30 Hz), 1.44 (9 H, s). HPLC-MS: m/z 197 [M-tBu]⁺.

[(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asidin hazırlanması (30): CH₂Cl₂ (4 mL) içindeki bir [(3-hidroksi-

piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester, (29), (0.070 g, 0.277 mmol) çözeltisine TFA (1 mL) eklenir.

Elde edilen çözelti 5 saat karıştırıldıktan sonra azaltılmış basınç altında konsantre edildi ve renksiz bir katı halinde 0.054 g (%99 verim) istenen bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.09 (1 H, d, J = 3.3 Hz), 7.36 - 7.59 (2 H, m), 4.08 (2 H, s). HPLC-MS: *m/z* 197 [M+H]⁺.

Bu tarifnamenin VII. Kategorisi, aşağıdaki formüle sahip bileşiklerle ilgili olup:



10

burada sınırlayıcı olmayan R ve R⁶ örnekleri aşağıda Tablo XIII'de tarif edilmiştir.

15

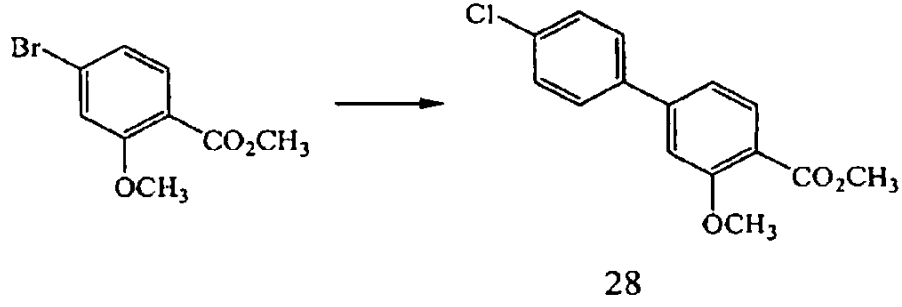
TABLO XIII

No.	R	R ⁶	No.	R	R ⁶
517	3-florofenil	-H	538	4-metilfenil	- CH ₃
518	4-florofenil	-H	539	3-etil-fenil	- CH ₃
519	3-klorofenil	-H	540	4-etil-fenil	- CH ₃
520	4-klorofenil	-H	541	3-metoksifenil	- CH ₃
521	3-siyanofenil	-H	542	4-metoksifenil	- CH ₃
522	4-siyanofenil	-H	543	3-n-propoksifenil	- CH ₃
523	3-metilfenil	-H	544	4-n-propoksifenil	- CH ₃
524	4-metilfenil	-H	545	3-florofenil	-CH ₂ CH ₃
525	3-etil-fenil	-H	546	4-florofenil	-CH ₂ CH ₃
526	4-etil-fenil	-H	547	3-klorofenil	-CH ₂ CH ₃
527	3-metoksifenil	-H	548	4-klorofenil	-CH ₂ CH ₃
528	4-metoksifenil	-H	549	3-siyanofenil	-CH ₂ CH ₃
529	3-metoksifenil	-H	550	4-siyanofenil	-CH ₂ CH ₃
530	4-n-propoksifenil	-H	551	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₃
531	3-florofenil	- CH ₃	552	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₃
532	4-florofenil	- CH ₃	553	3-etil-fenil	-CH ₂ CH ₃
533	3-klorofenil	- CH ₃	554	4-etil-fenil	-CH ₂ CH ₃
534	4-klorofenil	- CH ₃	555	3-metoksifenil	-CH ₂ CH ₃
535	3-siyanofenil	- CH ₃	556	4-metoksifenil	-CH ₂ CH ₃
536	4-siyanofenil	- CH ₃	557	3-n-propoksifenil	-CH ₂ CH ₃

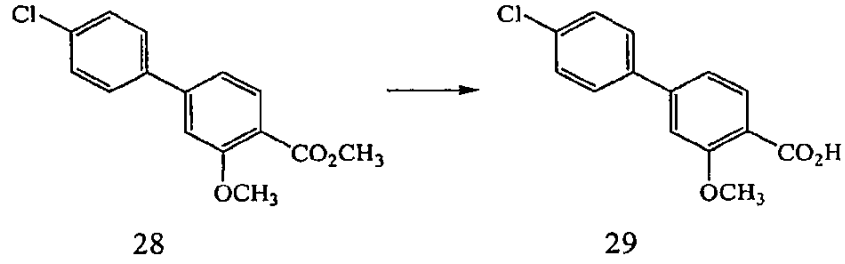
537	3-metilfenil	- CH ₃	558	4-n-propoksifenil	-CH ₂ CH ₃
-----	--------------	-------------------	-----	-------------------	----------------------------------

Bu tarifnamenin Kategori VII'sini kapsayan bileşikler, Şema XVII ve XVIII'de belirtilen ve aşağıda Örnek 15 ve 16'da açıklanan prosedürlerle hazırlanabilir.

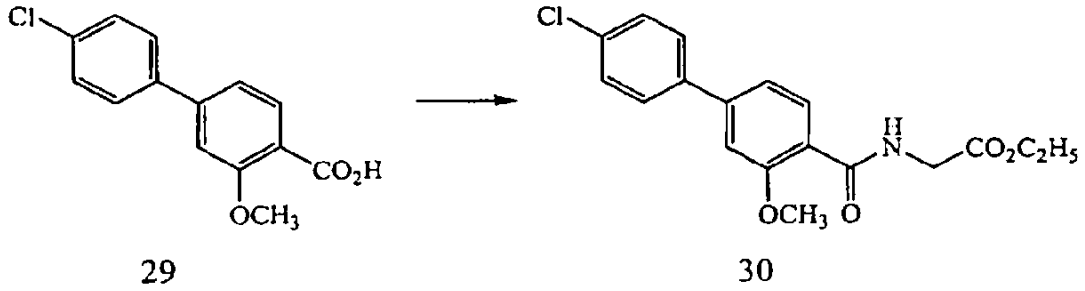
Şema XVII



Reaktifler ve koşullar: (a) (4-ClC₆H₄)B(OH)₂, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, 1,4-dioksan, MeOH; 80°C, 3 saat.



Reaktifler ve koşullar: (b) LiOH, THF, H₂O, geri akış



Reaktifler ve koşullar: (c) GlyOEt.HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF, CH₂Cl₂; oda sıcaklığı,

ÖRNEK 15

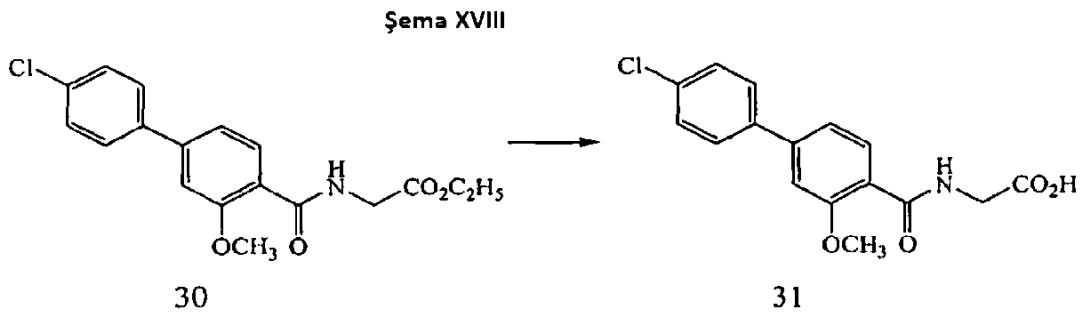
3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit metil ester (30)

15 4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asit metil esterin (28) hazırlanması:

1,4-dioksan (10 mL) ve MeOH (2.5 mL) içindeki gazı giderilmiş metil 4-bromo-2-metoksibenzoat (0.70 g, 2.86 mmol) çözeltilisine

4-klorofenil boronik asit (0.536 g, 3.43 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (0.233 g, 0.286 mmol) ve K₃P₀4 (0.728 g, 3.43 mmol) eklenir.

Elde edilen süspansiyon 80°C'ye ısıtıldı ve 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve Celite 'den süzülür. Oluşan katılar toplanır ve süzüntü düşük basınç altında konsantre olmadan önce ilave MeOH ile yıkanır. Ham materyal silis üzerinde (heksanlar: EtOAc; 6:1 ila 4:1) saflaştırılarak 0.615 g (% 78 verim) turuncu renkli kristaller halinde istenen bileşik elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.52 - 7.56 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.17 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1 H, d, *J* = 1.6 Hz), 3.99 (3 H, s), 3.92 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 277 [M+H]⁺.



15

Reaktifler ve koşullar: (a) LiOH, THF, H₂O; geri akış, 2 saat.

ÖRNEK 16

4'-Kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asit

4'-kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asitin (31)

20 hazırlanması: THF (20 mL) ve H₂O (5 mL) içindeki bir 4'-kloro-3-metoksi-bi-fenil-4-karboksilik asit metil ester, 30, (0.615 g, 2.22 mmol) çözeltisine LiOH (0.932 g, 22.2 mmol) eklendi.

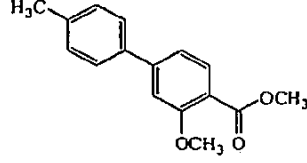
Oluşan süspansiyon 2 saat geri akışa ısıtıldı. Reaksiyon soğutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, konsantre HCl kullanılarak asitleştirilir ve elde edilen katı, süzülerek toplanır, H₂O ile yıkanır ve gri bir katı halinde 0.532 g (%91 verim) istenen bileşik elde edilir.

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.69 (1 H, br s), 8.26 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.53 - 7.58 (2 H, m), 7.44 - 7.50 (2 H, m), 7.33 (1

H, dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz), 7.20 (1 H, d, $J = 1.3$ Hz), 4.17 (3 H, s) HPLC-MS: m/z 263 $[M+H]^+$.

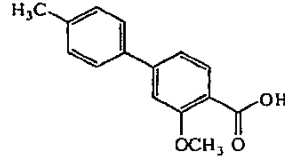
Aşağıdakiler, formül (I) ek bileşiklerinin sınırlayıcı olmayan örnekleridir.



5

3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit metil ester: 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.89 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 - 7.32 (2 H, m), 7.15 - 7.24 (2 H, m), 3.99 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 2.42 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 257 $[M+H]^+$.

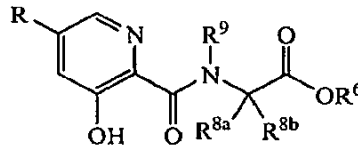
10



3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.74 (1 H, br s), 8.24 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1 H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.30 (2 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.16 (3 H, s), 2.43 (3 H, s). HPLC-MS: m/z 243 $[M+H]^+$.

15

Formül (I) 'in ilave bileşikleri, aşağıdaki formüle sahip olup:



20

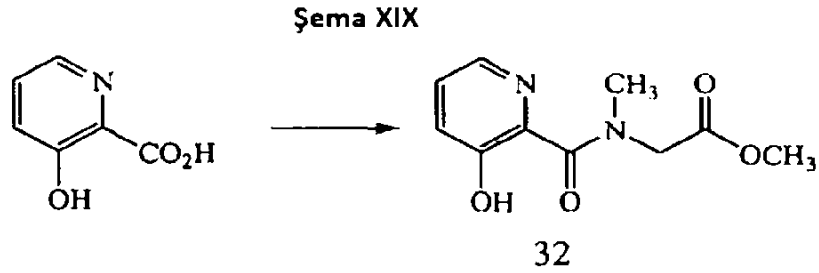
burada sınırlayıcı olmayan R^{8a} , R^{8b} , R^9 ve R^6 örnekleri aşağıda Tablo XIV'de açıklanmaktadır.

25

TABLO XIV

No.	R	R ⁶	R ^{8a}	R ^{8b}	R ⁹
559	3-klorofenil	-H	- CH3	-H	-H
560	3-klorofenil	- CH3	- CH3	-H	-H
561	3-klorofenil	-H	- CH3	- CH3	-H
562	3-klorofenil	- CH3	- CH3	- CH3	-H
563	3-klorofenil	-H	- CH3	- CH3	- CH3
564	3-klorofenil	- CH3	- CH3	- CH3	- CH3
565	4-klorofenil	-H	- CH3	-H	-H
566	4-klorofenil	- CH3	- CH3	-H	-H
567	4-klorofenil	-H	- CH3	- CH3	-H
568	4-klorofenil	- CH3	- CH3	- CH3	-H
569	4-klorofenil	-H	- CH3	- CH3	- CH3
570	4-klorofenil	- CH3	- CH3	- CH3	- CH3
571	4-metilfenil	-H	- CH3	-H	-H
572	4-metilfenil	- CH3	- CH3	-H	-H
573	4-metilfenil	-H	- CH3	- CH3	-H
574	4-metilfenil	- CH3	- CH3	- CH3	-H
575	4-metilfenil	-H	- CH3	- CH3	- CH3
576	4-metilfenil	- CH3	- CH3	- CH3	- CH3

Yukarıda tarif edilen bileşikler, aşağıda Şema XIX ve XX'de belirtilen ve aşağıda Örnek 17 ve 18'de tarif edilen 5 prosedürlerle hazırlanabilir.



Reaktifler ve koşullar: (a) 2- (N-metilamino) asetik asit ester HCl, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; oda sıcaklığında, 32 saat

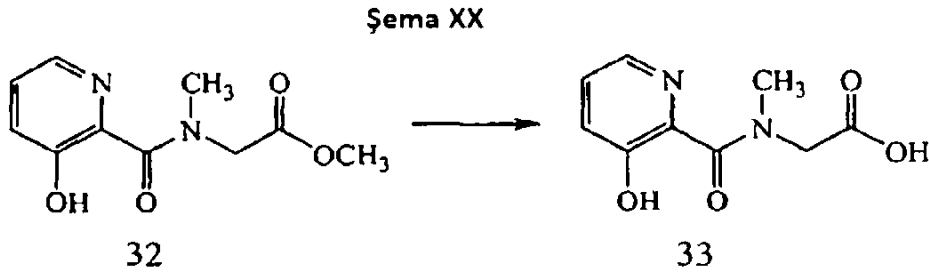
ÖRNEK 17

10 [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -metil-amino] -asetik asit

etil ester (32)

[(3-hidroksi-piridin-2-karbonil) metilamino] asetik asit etil esterin (31) hazırlanması: DMF (5 mL) içindeki bir 3- hidroksi pikolinik asit (0.40 g, 2.88 mmol) çözeltisine diizopropiletilamin (DIPEA) (1.50 mi, 8.63 mmol), 1- (3-dimetilamino-propil) -3-etilkarbodiimid (EDCI) (0.825 g, 4.31 mmol) ve 1-hidroksibenzotriazol (HOBT) (0.039 g, 0.29 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırıldıktan sonra metilamino-asetik asit ester hidroklorür (0.663 g, 4.31 mmol) eklenir. Reaksiyon, oda sıcaklığında 32 saat karıştırıldıktan sonra çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılır.

Tortu, EtOAc ve İM HCl arasında paylaştırıldı ve organik katman ayrıldı, kurutuldu (MgSO₄), süzüldü ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Ham materyal, renksiz bir katı halinde 0.10 g (%15 verim) istenen bileşiği vermek üzere silika (EtOAc: heksanlar 1: 1) üzerinde saflaştırılmıştır. HPLC-MS: *m/z* 240 [M+H]⁺.



20

Reaktifler ve koşullar: (a) NaOH, THF, H₂O; geri akış, 3 saat.

ÖRNEK 18

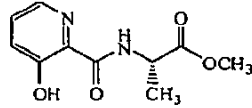
[(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -metil-amino] -asetik asit (33)

25 [(3-hidroksi-piridin-2-karbonil) -metil-amino] -asetik asidin (33) hazırlanışı: THF (4 mL) içindeki bir [(3-hidroksi-piridin-2-karbonil) metilamino] asetik asit etil ester (32) (0.10 g, 0.42 mmol) çözeltisine H₂O (1 mL) ve NaOH (0.90 g, 2.25 mmol) eklenir.

30 Reaksiyon 3 saat karıştırıldıktan sonra azaltılmış basınç

altında konsantre edildi.

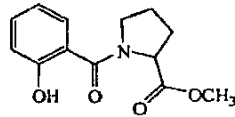
Kalan yağ, 1M HCl ile pH ~1'e asitleştirilir ve çözelti, tam beyaz olmayan bir katı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Katı CHCl₃: izopropanol (1: 1) içinde süspansiyon haline getirildi, sonra süzülerek toplandı. Katı, ilave CHCl₃: izopropanol (1:1) ile yıkanır, daha sonra bir şişeye aktarılır ve soluk sarı bir katı halinde 0.075 g (%85 verim) istenen bileşik verecek şekilde Et₂O ile ezilir.¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm (rotamers) 8.26 (1 H, br s), 7.63 - 7.74 (1 H, m), 7.56 - 7.63 (1 H, m), 4.38 (1 H, s), 4.32 (1 H, s), 3.20 (1.5 H, s), 3.12 (1.5 H, s). HPLC-MS: *m/z* 211 [M+H]⁺. Aşağıdakiler yukarıda açıklanan bileşiklerin sınırlayıcı olmayan örnekleridir.



15

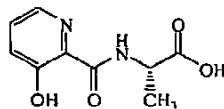
2- (S) - [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit metil ester: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.86 (1 H, s), 8.47 (1 H, br s), 8.10 (1 H, dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz), 7.28 - 7.43 (2 H, m), 4.63 - 4.84 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 1.57 (3 H, d, *J* = 7.3 Hz). HPLC-MS: *m/z* 225 [M+H]⁺.

20



1- (3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -pirrolidin-2-karboksilik asit metil ester: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm (rotamers) 12.86 (0.67 H, br s), 12.44 (0.33 H, br s), 8.14 (0.33 H, t, *J* = 2.9 Hz), 7.98 (0.67 H, dd, *J* = 3.7, 2.1 Hz), 7.24 - 7.31 (2 H, m), 5.38 (0.67 H, dd, *J* = 8.5, 3.4 Hz), 4.63 - 4.75 (0.33 H, m), 4.37 (0.67 H, t, *J* = 6.7 Hz), 3.80 - 4.01 (1.33 H, m), 3.79 (1 H, s), 3.70 (2 H, s), 1.87 - 2.44 (4 H, m). HPLC-MS: *m/z* 251 [M+H]⁺.

30



2S - [(3-Hidroksipiridin-2-karbonil) -amino] -propanoik asit: ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.87 (1 H, br s), 12.28 (1 H, s), 9.19 (1 H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1 H, dd, J = 4.3, 1.4 Hz), 7.50 - 7.65 (1 H, m), 7.37 - 7.49 (1 H, m), 3.95 - 4.95 (1 H, m), 1.45 (3 H, d, J = 7. HPLC-MS: m/z 211 [M+H]⁺.

Formül (I) bileşiklerinin bir veya daha fazlasının, yalnızca farmasötik bileşimler halinde, isteğe bağlı olarak diğer farmasötik olarak aktif bileşikler veya bileşimlerle birlikte kullanılması, aşağıdaki hastalık durumlarının veya koşullarının tedavisinde etkili olabilir.

ii) bileşikler iskemik dokularda kan akışını, oksijen iletimini ve enerji kullanımını düzenlemede etkilidir; ve

iii) bileşikler, HIF prolil hidroksilazın aracılık ettiği bir bozulma yolunu bloke ederek stabilize edilmiş HIF-1α sağlarlar.

Hastalığın her biri, formülatörün tedavi etmek istediği durumları veya koşulları, terapötik bir seviye elde etmek için burada açıklanan bileşiklerin farklı seviyelerini veya miktarlarını gerektirebilir. Formülatör, bu miktarı, zanaatkar veya teknikte uzman kişi tarafından bilinen test prosedürlerinden herhangi biri ile belirleyebilir.

Mevcut başvuruya uygun bileşikleri, farmasotik açıdan etkili miktarda verildiklerinde HIF-la prolil hidroksilaz inhibitörleri olabilirler ve böylece, hücrel HIF-la konsantrasyonunda bir artış ile doğrudan veya dolaylı olarak etkilenen transkripsiyon faktörleri ile aktive olan artmış anjiyogenik yanıt veya hücrel yanıtlar sağlarlar. Bu hastalıkların veya hastalık durumlarının sınırlayıcı olmayan örnekleri, aşağıda, diğerlerinin yanı sıra, Periferik Vasküler Hastalık (PVD), Koroner Arter Hastalığı (CAD), kalp yetmezliği, iskemi ve anemidir. Buluşun bileşikleri, özellikle anemi tedavisinde etkilidir.

EPO üretiminin uyarılması: anemi

HIF-1, hipoksi ile indüklenebilir EPO genini de düzenleyen bir

transkripsiyon faktörüdür. Hipoksiye tepki olarak EPO transkripsiyonel aktivasyonu için HIF-1 bağlanması gerekir (Semenza, G.L., "Regulation of erythropoietin production: New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis", Hematol. Oncol. Clin. North Am., Cilt 8, sayfa 863-884 (1994)).

5 Özellikle, HIF-1 a, EPO geninin 3 'hipoksi tepki elemanına bağlanır ve bu da EPO transkripsiyonunun belirgin bir şekilde artmasına neden olur Semenza, G. L., ve diğerleri.

"Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1", J. Biol. Chem. cilt 269, sayfa 23757-63 (1994)). EPO, eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve kırmızı kan hücrelerine farklılaşmasını kontrol ederek kırmızı kan hücrelerinin korunması için esastır (Krantz, S. B., "Erythropoietin," Blood, cilt 77, sayfa 419-434 (1991)). Fetal gelişim sırasında karaciğer, EPO'nun birincil kaynağı olarak işlev görür. Doğumdan kısa bir süre önce karaciğerde EPO üretimi azalır ve böbrek EPO'nun birincil kaynağı olur. Bununla birlikte, yetişkinlerde, karaciğer ve beyin gibi diğer organlar küçük fakat önemli miktarda EPO üretir.

10 Eritropoietin eksikliği anemi ile ilişkilidir. İnsanlarda en yaygın anemi şekli böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

EPO anemi tedavisinde tanımlanmıştır: kemoterapi ile ilişkili; AIDS'in bir sonucu olarak ortaya çıkar, ve prematürite ve otolog kan bağıışı nedeniyle. Ameliyat öncesi elektif cerrahide EPO'nun genel bir kullanım etken madde olduğu öne sürülmüştür.

15

Anjiyogenez

Önceden var olan vaskülatürden yeni kan damarlarının filizlenmesi olan anjiyogenez, çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde hayati bir rol oynar (Nguyen, L.L. Ve diğerleri, Int. Rev. Cytol., 204, 1-48, (2001)). Anjiyogenez, kan damarları ve bunların çevresini kaplayan endotelial hücreleri arasındaki iletişimi aracılığıyla karmaşık bir süreçtir. Anjiyogenezin erken evrelerinde, hipoksi gibi çevresel uyarılara tepki olarak, doku veya tümör hücreleri pro-anjiyogenik büyüme faktörleri üretir ve salgılar. Bu faktörler

20

25

30

35

yakındaki endotel hücrelerine yayılır ve çevresindeki hücre dışı matrisi bozan proteazların üretimine ve salgılanmasına yol açan reseptörleri uyarır. Aktive olan endotelyal hücreler, bu büyüme faktörlerinin kaynağına doğru çevreleyen dokuya göç edip, çoğalır (Bussolino, F Trends Biochem Sci, 22, 251-256, (1997)).

5 Endotelyal hücreler daha sonra proliferasyonu durdurur ve boru strüktür haline farklılaşır ki bu stabil, olgun kan damarlarının oluşumunda ilk basamaktır. Daha sonra, perisitler ve düz kas hücreleri gibi periendotelyal hücreler, damar olgunlaşması

10 yönünde ileri bir basamakta yeni oluşan damarlara alınırlar. Anjiyogenez, doğal olarak oluşan pro ve anti-anjiyojenik faktörlerin dengesi ile düzenlenir. Vasküler endotel büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve angiopoeitin, birçok potansiyel pro-anjiyojenik büyüme faktörünün bir kısmını temsil

15 eder. Bu ligandlar, endotel hücre yüzeyindeki ilgili reseptör tirozin kinazlarına bağlanır ve hücre göçünü ve çoğalmasını destekleyen sinyalleri iletir. Birçok düzenleyici faktör tanımlandığı halde, bu işlemin moleküler mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır.

20 Kalıcı olarak düzensiz veya yanlış düzenlenmiş anjiyogenez ile sürülen birçok hastalık durumu vardır. Bu gibi hastalık durumlarında, düzenlenmemiş veya yanlış şekilde düzenlenmiş anjiyogenez, ya belirli bir hastalığa neden olabilir ya da mevcut bir patolojik durumu şiddetlendirebilir. Örneğin, oküler

25 neovaskülarizasyon, körlüğün en sık nedeni olarak gösterildi ve yaklaşık 20 göz hastalığının patolojisinin temelini oluşturdu. Artrit gibi daha önce mevcut olan bazı durumlarda, yeni oluşturulmuş kılcal kan damarları eklemleri istila eder ve kıkırdakları tahrip eder. Diyabette, retinada yeni oluşan

30 kılcallar camsı cisimi stila eder, körlük ve kanamaya neden olur. Katı tümörlerin hem büyümesi hem de metastazı da anjiyogenez bağımlıdır (Folkman ve diğerleri, "Tumor Angiogenesis," Bölüm 10, 206-32, The Molecular Basis of Cancer'de Mendelsohn ve diğerleri, W. B. Saunders, (1995)).

35 Çapı 2 mm'den genişleyen tümörlerin kendi kan beslemelerini elde

etmeleri gerektiği ve bunu yeni kılcal kan damarlarının büyümesini indüklemek suretiyle yaptıkları gösterilmiştir. Bu yeni kan damarları tümöre gömüldükten sonra tümör büyümesi için gerekli besin ve büyüme faktörlerinin yanı sıra tümör hücrelerinin dolaşıma girmesi için bir araç ve karaciğer, akciğer veya kemik gibi uzak bölgelere metastaz sağlarlar (Weidner, New Eng. J. Med., 324, 1, 1-8 (1991)). Tümör taşıyan hayvanlarda ilaç olarak kullanıldığında, doğal anjiyogenez inhibitörleri küçük tümörlerin büyümesini önleyebilir (O'Reilly ve diğerleri, Cell, 79, 315-28 (1994)). Bazı protokollerde, bu tür inhibitörlerin uygulanması, tedavinin kesilmesinden sonra bile tümör gerilemesine ve uyusukluğa neden olur (O'Reilly ve diğerleri., Cell, 88, 277-85 (1997)). Ayrıca, bazı tümörlere anjiyogenez inhibitörlerinin tedarik edilmesi, diğer terapötik rejimlere tepkilerini kuvvetlendirebilir (Teischer ve diğerleri, Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)).

Periferik Damar Hastalıkları

Periferik damar hastalıkları (PVD), koroner dolaşım dışındaki vasküler yetmezlik klinik sendromunu tanımlamak için kullanılan ve tipik olarak alt ekstremité dolaşımını içeren terimdir. ABD'de periferik damar hastalığı olan tahmini 8-12 milyon hasta vardır; teşhis edilmeyen bir başka 16,5 milyon daha vardır. Ateroskleroz, periferik damar hastalığının (PVD) önde gelen nedenidir, ancak birçok ayrı hastalık süreci gelişimine ve ilerlemesine (yani diyabet, immün vaskülit ve travma) katkıda bulunabilir. Aterosklerotik PVD üç şekilde bulunabilir:

1. İnvaziv olmayan testler temelinde (genellikle fizik muayene) teşhis edilen asemptomatik PVD;
2. Egzersizle bacak ağrısı belirtileri ile aralıklı topallama; ve
3. Bacak ağrısı ile istirahatte kritik uzuv iskemisi ve uzuv tehdit edici iskemik değişiklikler (genellikle iyileşmeyen veya enfekte olmuş kutanöz ülserasyonlar).

ABD nüfüsünde yaşa göre düzeltilmiş (ortalama yaş 66) PVD

yaygınlığı yaklaşık %12'dir. Topallaması olan hastaların, % 20-30'unda ilerleyen semptomlar olacaktır ve %10'unda kritik bacak iskemisinden dolayı amputasyon gerekecektir. Semptomatik PVD bulunan hastalar, hareketlilikte önemli düşüşler, kas kütlesi, kemik yoğunluğu ve yaşam kalitesi yönünden sıkıntı çekseler de etkili medikal tedaviler şu an mevcut değildir.

Mevcut başvuru, in vivo uygulandığında HIF-1a prolif hidrosilazı inhibe eden bileşikler sunmaktadır, böylece, HIF-regüleli genlerin ekspresyonunda diğerlerinin yanı sıra, anjiogenik faktörler, eritropoetin ve glikolitik enzimlerde artışa yol açar, böylece iskemik dokularda kan akımı, oksijen ve enerji kullanımında iyileşme ile sonuçlanır.

Her ne kadar birçok hastalık durumu ısrarsız bir şekilde düzensiz ya da yanlış düzenlenmiş anjiyojenez ile yönlendirilse de, bazı hastalık durumları artan anjiyojenez ile tedavi edilebilir. Doku büyümesi ve onarımı, hücrel proliferasyon ve anjiyogenezde meydana gelen biyolojik olaylardır. Bu nedenle, yara onarımının önemli bir yönü, hasarlı dokunun anjiyogenez ile revaskülarizasyonudur.

20 Yaralar

Kronik, iyileşmeyen yaralar, yaşlı insan popülasyonunda uzun süreli morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu özellikle ağır, iyileşmeyen cilt ülseri gelişen yataklı veya diyabetik hastalarda söz konusudur. Bu vakaların çoğunda, iyileşmedeki gecikme, sürekli basınç veya damar tıkanıklığının sonucu olarak yetersiz kan beslemesinin bir sonucudur. Küçük arter aterosklerozu veya venöz staz nedeniyle zayıf kılcal dolaşım, hasarlı dokunun tamirinde başarısızlığa neden olur. Bu tür dokular sıklıkla, patojenik organizmaları etkin bir şekilde ortadan kaldırmak için iyi vaskülarize dokuya ihtiyaç duyan, vücudun doğal savunma sistemleri tarafından engellenmeyen çoğalan mikroorganizmalarla enfekte edilir. Sonuç olarak, çoğu terapötik müdahale iskemik dokulara kan akışını geri kazanmaya odaklanır, böylece besinlerin ve immünolojik faktörlerin yaranın bölgesine erişmesine izin verilir.

Aterosklerotik Lezyonlar

Büyük damarlarda aterosklerotik lezyonlar, doku iskemisine neden olabilir ki bu zarar görmüş dokuya kan damarı büyümesini modüle ederek iyileştirilebilir. Örneğin, koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar, kollateral arterlerin büyümesini uyararak kan akışını tekrar sağlayabilirse önlenebilecek anjina ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Benzer şekilde, bacakları besleyen büyük arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar iskelet kasında mobilitayı sınırlandıran iskemiye neden olabilir ve bazı durumlarda anjiyojenik tedavi ile kan akışını iyileştirerek de önlenebilecek amputasyon gerektirir.

Diyabet/Hipertansiyon

Diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar, arteriyoller ve kılcal damarlar gibi küçük kan damarlarının sayısında ve yoğunluğunda bir azalma ile karakterize edilir. Bu küçük kan damarları oksijen ve besin iletimi için önemlidir. Bu damarların sayısındaki ve yoğunluğundaki bir azalma, klodikasyon, iskemik ülser, hızlandırılmış hipertansiyon ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere hipertansiyon ve diyabetin olumsuz sonuçlarına katkıda bulunur. Bu yaygın bozukluklar ve Burgers hastalığı gibi az görülen diğer birçok rahatsızlık, anjiyogenik tedavi kullanarak küçük kan damarlarının sayısı ve yoğunluğu artırılarak iyileştirilebilir.

Mevcut açıklama ayrıca normal insan veya daha yüksek memeli fizyolojik koşulları altında bileşikleri serbest bırakan mevcut bileşiklerin formları ile de ilgilidir. Buluşun bir uygulamasında, bu yönün bir yinelemesi, burada tarif edilen analogların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içerir. Formül yapan kişi, dağıtım şekli, yardımcı maddeler ve benzeri ile uyumluluk amaçlarıyla, mevcut analogların bir tuz formunu diğerinin yerine seçebilir çünkü bileşiklerin kendileri burada tanımlanan hastalık süreçlerini hafifleten aktif türlerdir.

FORMÜLASYONLAR

Mevcut açıklama ayrıca bir insan proteini HIF-1a prolin hidrosilaz inhibitörlerini içeren bileşimler veya

formülasyonlarla da ilgilidir. Genel olarak, bileşimler aşağıdakileri içerir:

- a) PVD CAD, kalp yetmezliği, iskemi ve aneminin tedavisinde etkili olan bir veya daha fazla insan protein HIF-a prolil hidroksilaz inhibitörünün etkili bir miktarı; ve
- b) bir veya daha fazla yardımcı madde.

Mevcut başvurunun amaçları için, "yardımcı madde" ve "taşıyıcı" terimi açıklama boyunca birbirlerinin yerine kullanılır ve bu terimler burada "güvenli ve etkili bir farmasötik bileşim formüle ederken kullanılan malzemeler" olarak tanımlanır

Formülü yapan kişi, yardımcı maddelerin öncelikle güvenli, stabil ve fonksiyonel bir farmasötik temin etmek için kullanıldığını, yalnızca dağıtım için kullanılan genel aracın bir parçası olarak değil aynı zamanda aktif muhteviyatın alıcısı tarafından etkili bir emilim elde etmenin bir aracı olarak hizmet ettiğini anlayacaktır. Bir yardımcı madde etkisiz bir dolgu maddesi kadar basit ve doğrudan bir rolü doldurabilir veya burada kullanılan bir yardımcı madde, bileşenlerin mideye güvenli bir şekilde verilmesini sağlamak için bir pH dengeleyici sistemin veya kaplamanın bir parçası olabilir. Formülü yapan kişi ayrıca bileşiklerin geliştirilmiş hücresel potansiyele, farmakokinetik özelliklere ve ayrıca geliştirilmiş oral biyoyararlanıma sahip olmasından faydalanabilir.

Sınırlayıcı olmayan bileşimlerin örnekleri şunları içerir:

- a) yaklaşık 0.001 mg ila yaklaşık 1000 mg bir veya daha fazla insan proteini HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörü; ve
- b) bir veya daha fazla yardımcı madde.

Başka bir örnek aşağıdaki bileşimlerle ilgilidir:

- a) yaklaşık 0.01 mg ila yaklaşık 100 mg bir veya daha fazla insan proteini prolil HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörü; ve
- b) bir veya daha fazla yardımcı madde.

Başka bir örnek aşağıdaki bileşimlerle ilgilidir:

- a) yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 10 mg bir veya daha fazla insan proteini HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörü; ve

b) bir veya daha fazla yardımcı madde.

Burada kullanıldığı şekliyle "etkili miktar" terimi, "dozajlarda ve istenen veya terapötik sonucu elde etmek için gereken zaman sürelerinde etkili olan bir veya daha fazla HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörünün bir miktarı" anlamına gelir. Etkili bir miktar, hastalık durumu, yaşı, cinsiyeti ve tedavi edilen insan veya hayvanın ağırlığı gibi teknikte bilinen faktörlere göre değişebilir. Her ne kadar özel dozaj rejimleri buradaki örneklerde açıklanabilse de, teknikte uzman bir kişi, dozaj rejiminin optimum terapötik tepkiyi sağlamak için değiştirilebileceğini takdir edecektir. Örneğin, birkaç bölünmüş doz günlük olarak uygulanabilir veya doz, terapötik durumun açıklıklarının gösterdiği şekilde orantılı olarak azaltılabilir. Ek olarak, terapötik bir miktar elde etmek için bileşimler gereken sıklıkta uygulanabilir.

Mevcut buluş ayrıca, anemi tedavisine yönelik bir ilacı yapmak için buluşun HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörlerinden birinin veya daha fazlasının kullanılmasıyla da ilgilidir.

Mevcut buluş ayrıca, anjiyojenezi tedavi etmek için bir ilacın yapımında bir veya daha fazla HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörünün kullanılması ile ilgilidir.

HIF-a prolil hidrokasilaz inhibitörlerinden biri veya daha fazlası, periferik damar hastalığının tedavisi için bir ilacın yapımında kullanılabilir.

Mevcut buluş ayrıca, yaraların tedavisi için bir ilacın yapımında bir veya daha fazla HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörünün kullanılmasıyla da ilgilidir.

HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörlerinden bir veya daha fazlası, aterosklerotik lezyonların tedavisi için bir ilacın yapımında kullanılabilir.

HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörlerinden biri veya daha fazlası, diyabet tedavisi için bir ilacın yapımında kullanılabilir.

HIF-la prolil hidrokasilaz inhibitörlerinden bir veya daha fazlası, hipertansiyon tedavisi için bir ilacın yapımında

kullanılabilir.

HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörlerinden biri veya daha fazlası, VEGF, GAPDH ve eritropoietin seviyesinden etkilenen bir hastalığı tedavi etmek için bir ilacın yapımında kullanılabilir.

5 Mevcut başvuru ayrıca, burada anlatılan bir veya daha fazla HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörünün, aşağıdakilerden seçilen bir bozukluğun tedavisi için bir ilaç yapmak üzere kullanımına ilişkindir; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, sedef hastalığı, sarkoidoz, romatoid artrit, hemanjiyom, Osler-Weber-Rendu hastalığı veya kalıtsal hemorajik telanjiektazi, katı veya kan

10 kaynaklı tümörler ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu.

Bir veya daha fazla HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörü, aşağıdakilerden seçilen bir bozukluğun tedavisi için bir ilaç yapmak üzere kullanılabilir; diyabetik retinopati, maküler

15 dejenerasyon, kanser, orak hücreli anemi, sarkoid, sifiliz, psödoksatom elastikum, Paget hastalığı, ven tıkanması, arter tıkanması, karotis obstrüktif hastalığı, kronik üveit / vitrit, mikobakteriyel enfeksiyonlar, Lyme hastalığı, sistemik lupus eritematoz, prematüre retinopatisi, Eales hastalığı, Behçet

20 hastalığı, retinite veya koroiditiğe neden olan enfeksiyonlar, varsayılan oküler histoplazmoz, Best hastalığı, miyopi, optik çukurlar, Stargardt hastalığı, pars planiti, kronik retina dekolmanı, hiperviskozite sendromu, toksoplazmoz, travma ve lazer sonrası komplikasyonlar, rubeoz ile ilişkili hastalıklar

25 ve proliferatif vitreoretinopati.

Bir uygulamada, mevcut buluş, kanser tedavisi için bir yöntemde kullanım için buluşun HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörlerinden bir veya daha fazlasına ilişkindir.

KULLANIM YÖNTEMİ

30 Bu HIF-1 hedef genlerinin transkripsiyonunu artırarak, mevcut buluşun HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörlerinin bir denekte dokunun vaskülerizasyonunu arttırmak için bir yöntem sağlar. Burada kullanıldığı haliyle, "dokunun vaskülarizasyonu", kan

35 damarlarının veya diğer damarların veya kanalların, etkilenen

dokuda veya çevresinde meydana geldiği pro-anjiyojenik bir tepki anlamına gelir. Etkilenen dokunun hipoksik veya iskemik perse olması gerekmez, bunun yerine HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörleri, vücudun hipoksiye pro-anjiyojenik tepkisini sürdürmeye veya daha da uyarmaya yardımcı olur. Sınırlayıcı olmayan bir "vaskülarizasyon" örneği, iyileşmeyen bir yarada veya iskemik doku sınırında kapiller proliferasyonu içerir. Bu nedenle, bu bileşikler, vücudun, hasarlı dokuları revaskülarize etme veya vaskülatürü arttırma kabiliyetini arttırır (örneğin hipoksik hasarı önlemek için). Sınırlayıcı olmayan "doku" örnekleri şunları içerir: miyokard ve kalp ventrikülleri gibi kardiyak dokular; iskelet kası; beyincik gibi nörolojik dokular; mide, bağırsak, pankreas, karaciğer, dalak ve akciğer gibi iç organlar; ve parmaklar ve ayak parmakları gibi distal uzantılar.

HIF-1a hücrel konsantrasyonunun birikmesi ile uyarılma vasküler sızıntıyı tetikleme kabiliyeti ile bilinen Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) 'nin üretimidir. Oksijen geriliminin, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak VEGF gen ekspresyonunun ana bir regülatörü olduğu gösterilmiştir. VEGF indüksiyonu sırasında, VEGF'nin fare korneasında fonksiyonel yeni-damarların oluşumunu uyardığı ve koroner arter hastalığı olan bir köpek modelinde kan akışını geliştirdiği kanıtlanmıştır. HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörleri, VEGF, GAPDH ve eritropoietin (EPO) dahil olmak üzere çoklu hipoksi ile indüklenebilen genlerin ekspresyonunda artış sağlar. Ek olarak, HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörleri, sitoplazma ve çekirdekte HIF1a birikimini arttırır. Deride yapısal olarak aktif HIF-1 a eksprese eden transgenik farede dermal vaskülarite artmış ve VEGF seviyeleri 13-kat artmıştır.

Mevcut açıklama ayrıca insan proteini HIF-1a prolil hidroksilazı kontrol etmek için bir yöntemle ilgilidir. Mevcut yöntem, bir insan veya daha yüksek bir memeliye, bir veya daha fazla insan protein HIF-1 a prolil hidroksilaz inhibitörü içeren etkili bir bileşim miktarının uygulanması aşamasını içerir.

İnsan proteini HIF-1a prolil hidroksilaz inhibitörleri, atriyal

aritmi ve ilgili bozuklukların tedavisi için bir ilacın üretiminde kullanılabilir.

Mevcut açıklama ayrıca, miyokardın yeniden şekillenmesi ve işlevinde hipoksi ile indüklenebilir faktör HIF-1 a prolil

5 hidrokasilaz inhibisyonu ile de ilgilidir, böylece iskemi geçiren bir hastada anjiyogenezin indüklenmesi için araçlar temin edilir. Mevcut başvuru, tedaviye gereksinim duyan bir insan veya memeliye etkili miktarda mevcut başvuruya uygun bir veya daha fazla insan protein HIF-1 a prolil hidrokasilaz
10 inhibitörünün verilmesini içeren bir anemi tedavisi yönteminde kullanılmasına ilişkindir.

Mevcut başvuru, tedaviye gereksinim duyan bir insan veya memeliye, etkili miktarda mevcut başvuruya uygun bir veya daha fazla insan protein HIF-1 a prolil hidrokasilaz inhibitörünün,
15 verilmesini içeren anemi regule etme yönteminde kullanılmasına ilişkindir.

Mevcut başvuru, tedaviye gereksinim duyan bir insan veya memeliye etkili miktarda mevcut başvuruya uygun bir veya daha fazla insan protein HIF-1 a prolil hidrokasilaz inhibitörünün
20 verilmesini içeren bir anemiyi önleme yönteminde kullanılmasına ilişkindir

İŞLEMLER

EGLN-1 aktivite deneyi

EGLN-1 (veya EGLN-3) enzim aktivitesi, kütle spektrometrisi
25 kullanılarak belirlenir (matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu, uçuş süresi MS, MALDI-TOF MS - deney ayrıntıları için, bkz referans (Greis ve diğerleri, 2006). Rekombinant insan EGLN-1-179 / 426 yukarıda ve Ek Verilerde tarif edildiği gibi hazırlanır. Tam uzunluklu rekombinant insan EGLN-3 benzer
30 şekilde hazırlanır, ancak bölünmüş proteinin kararsızlığı nedeniyle test için His-MBP-TVMV-EGLN-3 füzyonunun kullanılması gereklidir. Her iki enzim için, 556-574 (DLDLEALAPYIPADDDFQL) kalıntılarına karşılık gelen HIF-1a peptidi, substrat olarak kullanılır. Reaksiyon, Tris Cl (5 mM, pH 7.5), askorbat (120
35 mM), 2-oksantarat (3.2 mM), HIF-1a (8.6 mM) ve siğır serum

albümini (% 0.01) içeren toplam 50 uL'lik bir hacim içerisinde gerçekleştirilir. Reaksiyona başlamak için 20 dakika içinde substratın %20'sini hidrokstile etmek için önceden belirlenmiş miktar olan enzim eklenir. İnhibitörlerin kullanıldığı yerlerde, 5 bileşikler dimetil sülfoksit içinde 10 kat nihai tahlil konsantrasyonunda hazırlanır. Oda sıcaklığında 20 dakika sonra, 10 mL reaksiyon karışımının 50 mL kütle spektrometre matris çözeltisine aktarılmasıyla reaksiyon durdurulur (a-siyano-4-hidroksisinamik asit,% 50 asetonitril içinde 5 mg/mL /% 0.1 TFA, 10 5 mM NH₄PO₄). Karışımın iki mikrolitresi, bir Nd: YAG lazeri (355 nm, 3 ns darbe genişliği, 200 Hz tekrarlama oranı) ile donatılmış bir Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomik Analiz Cihazı MALDI-TOF MS ile analiz için bir MALDI-TOF MS hedef plakasına yerleştirilir. Hidroksillenmiş peptid 15 ürünü, substrattan 16 Da artışla tanımlanır. Substratın ürüne dönüşüm yüzdesi olarak tanımlanan veriler, IC50 değerlerini hesaplamak için GraphPad Prism 4'te analiz edilir.

VEGF ELISA deneyi

HEK293 hücreleri, DMEM'de (%10 FBS,%1 NEAA,% 0,1 glutamin) oyuk 20 başına 20,000 hücrede 96 oyuklu polilisin kaplı plakalara ekilir. Gece boyunca inkübasyonun ardından, hücreler serumu çıkarmak için 100 uL Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) ile yıkanır. DMSO içindeki bileşik, Opti-MEM'de seri olarak seyreltilir (100 mM ile başlar) ve hücrelere eklenir. Şartlandırılmış ortam, 25 Quantikine human VEGF immünolojik test kiti (R&D Systems, Minneapolis, MN) ile VEGF için analiz edilir. 450 nm'de optik yoğunluk ölçümleri Spectramax 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) kullanılarak kaydedilir. DFO stimülasyonunun %'si olarak tanımlanan veriler, EC50 değerlerini GraphPad Prism 4 30 yazılımıyla (San Diego, CA) hesaplamak için kullanılır.

Fare iskemik arka bacak incelemesi

Bütün hayvan çalışması, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Kılavuzu) (National Academy of Sciences, Copyright ©1996) ve the 35 Institutional Animal Care and Use Committee guidelines (Kurumsal

Hayvan Bakımı ve Kullanımı Komitesi kuralları)'na uygun olarak Procter ve Gamble Pharmaceuticals'da yürütülmüştür. Charles River Laboratory'den (Portage, MI) 9-10 haftalık erkek C57B1/6 fareleri çalıştık. Farelere oral olarak taşıyıcı (sulu karbonat tamponu, 50 mM; pH 9.0) veya taşıyıcı içerisinde bileşik 1 ila 50 mg/kg veya 100 mg/kg'da verilir. Hayvanlara üç kez doz verilir: 1. gün sabah 8.00 ve akşam 17.00, 2. gün 8.00'de. İlk dozdan bir saat sonra, tek taraflı arteriyel ligasyon, anestezi altında izofluran kullanılarak yapılır. Femoral arter, popliteal arterin kökeni ile yakın bağlanmıştır. Kontralateral uzuv sahte cerrahi işlem geçirdi. Ligasyon, sağ ve sol arka bacaklar arasında değişen şekilde gerçekleştirilir. 2. günde sabah 8'den iki saat sonra, fareler izofluran ile uyuşturulurken, ventriküler çubukla kan elde ettik. EPO analizi için serum örnekleri jel pıhtı serum ayırma tüpleri kullanılarak elde edildi. Kalp, karaciğer ve gastrocnemius kasları toplanır, sıvı azot içinde çabuk dondurulur ve kullanılabildiği kadar -80°C'de saklanır.

Fare Serumu EPO deneyi

Fare serumu EPO, üreticinin talimatlarına göre Ar-Ge Sistemlerinden elde edilen Fare Quantikine Erythropoietin ELISA kiti kullanılarak tespit edildi.

Fare dokusu HIF Western blot analizi

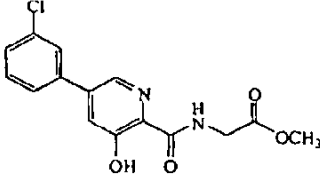
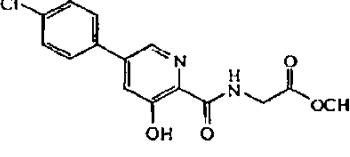
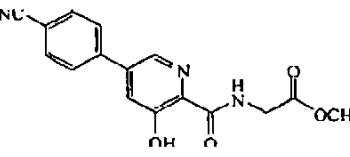
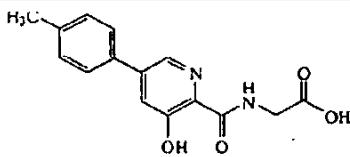
-80°C'de saklanan farelerin dokuları harç ile toz haline getirilmiş ve havaneli sıvı azot ile soğutulmuştur. Nükleer ekstraktlar bir NE-PER kiti (Pierce Biotechnology) kullanılarak hazırlanır. İmmünoprecipitasyon için, nükleer özüt, HIF-1a (Novus, Littleton, CO) 200:1 doku/antikor oranında, monoklonal antikora eklenir.

Süspansiyon, konik mikro santrifüj tüpü içinde 4 saat boyunca 4°C'de kuluçkalanır. Protein A/G-bağlı agaroz taneleri (%50 süspansiyonun 40 ul'si) daha sonra tüpe eklenir. Gece boyunca 4°C'de tamburlandıktan sonra taneler buz gibi soğuk fosfat tamponlu tuzlu su ile 3 defa yıkanır. Taneler daha sonra 40 ul Laemmli örnek tamponla, SDS-PAGE için hazırlanır. SDS-PAGE'de ayrılan proteinler, XCell-II Blot Modülü sistemi (Invitrogen,

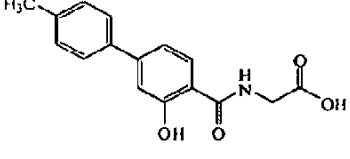
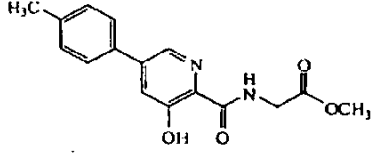
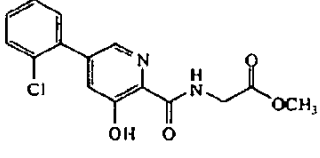
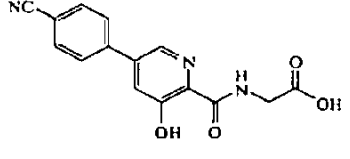
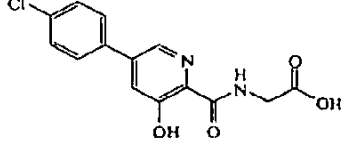
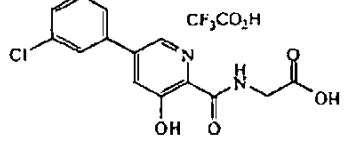
Carlsbad, CA) ile nitroselüloz tabakalara aktarılır. Lekeler %5 BSA ile bloke edilip ardından tavşan antikoru ile HIF-1a 1100 seyreltide (Novus) kuluçkalanır. Lekeler daha sonra Tris-tamponlu tuzlu su/Tween-20 tamponla yıkanmış ve yabanturpu peroksidaz-bağlı keçi anti-tavşan ikincil antikor (Pierce, Rockford, IL) ile kuluçkalanır. Lekeler, ECL reaktifi (Amersham, Piscataway, NJ) ile geliştirilmiştir. Lekelerin görüntüleri bir Epson Expression 1600 tarayıcıyla yakalanır.

Aşağıdaki Tablo XV, bileşikler için in vivo tepkinin sınırlayıcı olmayan örneklerini sunar.

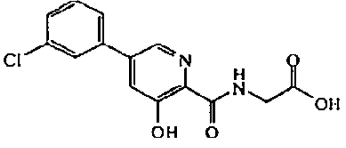
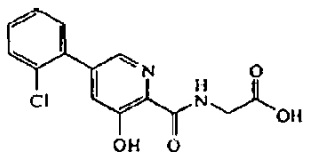
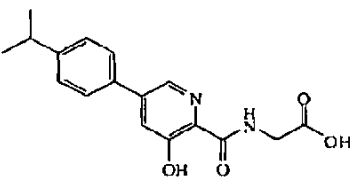
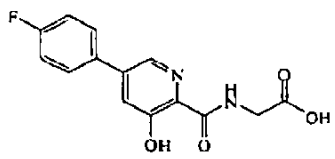
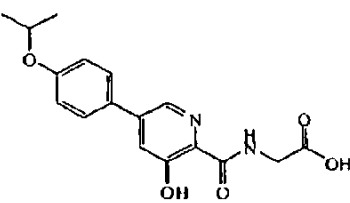
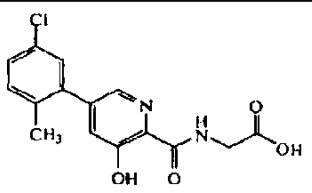
TABLO XV

Bileşik	EGLIN1 IC ₅₀ µM	EGLIN3 IC ₅₀ µM	VEGF EC ₅₀ µM	EPO tepkisi
 <p>[[5-(3-kloro-fenil)-3-hidroksi-piridin-2-karbonil]-amino]-asetik asit metil ester</p>	2.8	21.4	9.9 (39)	evet
 <p>[[5-(4-Kloro-fenil)-3-hidroksi-piridin-2-karbonil]-amino]-asetik asit metil ester</p>	3.7	-	>100	ND*
 <p>[[5-(4-Siyano-fenil)-3-hidroksi-piridin-2-karbonil]-amino]-asetik asit metil ester</p>	5.8	-	>100	ND
 <p>[(3-Hidroksi-5-(4-metilfenil)piridin-2-karbonil)amino]-asetik asit</p>	0.65	0.18	42.1	evet

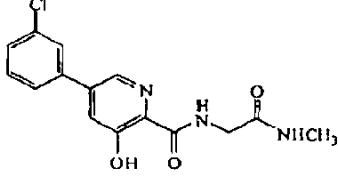
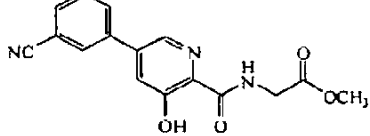
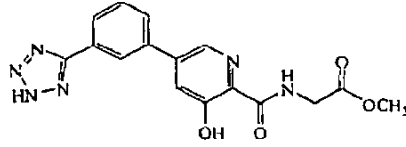
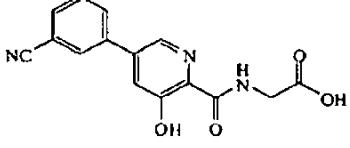
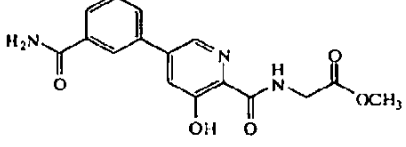
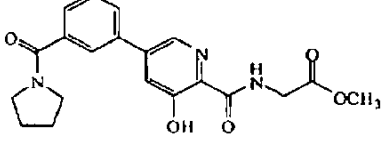
(tablonun devamı)

Bileşik	EGLIN1 IC ₅₀ µM	EGLIN3 IC ₅₀ µM	VEGF EC ₅₀ µM	EPO tepkisi
 <p>[(3-Hidroksi-4'-metil-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit</p>	20	-	>100	evet
 <p>[(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester</p>	4.1	52.3	8.2	ND
 <p>[[5- (2-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester</p>	6.8	37.5	7.7	evet
 <p>[[5- (4-Siyano-fenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	0.099	0.56	4.3	evet
 <p>[[5- (4-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	0.24	0.083	-	evet
 <p>[[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit trifloroasetik asit tuzu</p>	0.41	-	7.6	ND

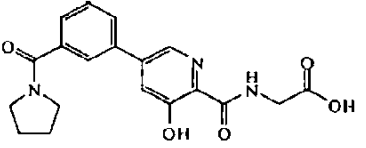
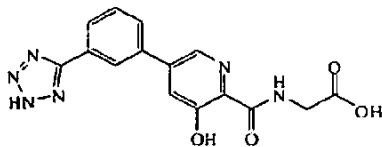
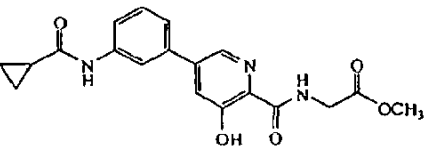
(tablonun devamı)

Bileşik	EGLIN1 IC ₅₀ µM	EGLIN3 IC ₅₀ µM	VEGF EC ₅₀ µM	EPO tepkisi
 <p>[[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	1.1	0.39	-	evet
 <p>[[5- (2-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	1.1	0.39	-	evet
 <p>[[5- (4-İzopropilfenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	0.44	--	15	--
 <p>[[5- (4-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	0.3	--	>100	--
 <p>[[5- (4-İzopropoksifenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	1.6	--	>100	--
 <p>[[5- (2-Metil-5-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit</p>	2.5	--	3.3	--

(tablonun devamı)

Bileşik	EGLIN1 IC ₅₀ µM	EGLIN3 IC ₅₀ µM	VEGF EC ₅₀ µM	EPO tepkisi
 5-(3-Klorofenil) -N- [2- (dimetilamino) -2-oksoetil] -3- hidroksipikolinamid	1.2	1.3	1.4	evet
 {[5- (3-Siyano-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] - amino} -asetik asit metil ester	5.1	--	>100	ND
 {[3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) -fenil] -piridin-2- karbonil] -amino} -asetik asit metil ester	2.6	--	>100	ND
 {[5- (3-Siyanofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} - asetik asit	0.19	--	>100	ND
 {[5- (3-Karbamoil-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] - amino} -asetik asit metil ester	11.2	--	50.1	ND
 {[3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) -fenil] -piridin-2- karbonil] -amino} -asetik asit metil ester	2.5	--	>100	ND

(tablonun devamı)

Bileşik	EGLIN1 IC ₅₀ µM	EGLIN3 IC ₅₀ µM	VEGF EC ₅₀ µM	EPO tepkisi
 ((3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) fenil] -piridin-2-karbonil} amino) -asetik asit	0.3	-	>100	ND
 ((3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) fenil] -piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit	0.4	--	>100	ND
 ((5- [3- (Siklopropankarbonil-amino) -fenil] -3-hidroksi-piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit metil ester	9.2	-	-	ND
* ND = Belirlenmemiş				

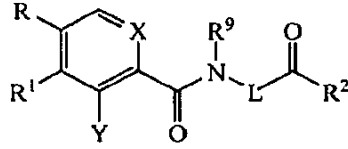
5 Burada açıklanan boyutların ve değerlerin, belirtilen kesin sayısal değerlerle kesinlikle sınırlı olduğu anlaşılmamalıdır. Bunun yerine, aksi belirtilmedikçe, bu boyutların her birinin hem belirtilen değeri hem de bu değeri çevreleyen işlevsel olarak eşdeğer bir aralığı ifade etmesi amaçlanmıştır. Örneğin, "40 mm" olarak açıklanan bir boyutun "yaklaşık 40 mm" anlamına gelmesi amaçlanmıştır.

10 Herhangi bir belgenin alıntılanması, mevcut buluşa göre önceki teknik olduğunun kabul edilmesi şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu belgedeki bir terimin herhangi bir anlamının veya tanımının, bir belgedeki aynı terimin herhangi bir anlamı veya tanımıyla

15 çelişmesi durumunda, bu belgedeki terime atanan anlam veya tanım geçerli olacaktır.

Ayrıca burada açıklananlar aşağıdaki öğelerdir:

1. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup:



buradaki X ifadesi, N veya CH'dir;

R ve R¹'in her biri bağımsız olarak aşağıdakilerden

5 seçilen bir birimdir:

- i) hidrojen;
- ii) ikame edilmiş ya da edilmemiş fenil; ve
- iii) İkame edilmiş ya da edilmemiş heteroaril;

bahsedilen ikameler aşağıdakilerden seçildi:

- 10 i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen
- v) -CN;
- 15 vi) -NHC(O)R⁴
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) Heteroaril; veya
- ix) 5 ila 7 atoma sahip kaynaşık bir halka oluşturmak için iki ikame birlikte alınabilir olup;

20 R⁴, C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir;

R^{5a} ve R^{5b}'nin her biri bağımsız olarak:

- i) hidrojen;
 - ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya
 - iii) R^{5a} ve R^{5b}, 3 ila 7 atomlu bir halka oluşturmak üzere
- 25 birlikte alınabilir;

R², şundan seçilir:

- i) -OR⁶; veya,
- ii) -NR^{7a}R^{7b}

R⁶ hidrojen veya C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik

30 alkildir;

R^{7a} ve R^{7b}'nin her biri bağımsız olarak:

- i) hidrojen;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya

iii) R^{7a} ve R^{7b} , 3 ila 7 halka atomuna sahip bir halka oluşturmak için birlikte alınabilir;

Y, aşağıdakilerden seçilir:

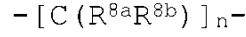
i) hidrojen;

5

ii) $-OR^3$;

R^3 , hidrojen, metil veya etildir;

L aşağıdaki formüle sahip bir bağlantı birimidir:



R^{8a} ve R^{8b} 'nin her biri bağımsız

10

olarak hidrojen, metil veya etildir; n endeksi 1 ila 3 arasındadır;

R^9 hidrojen veya metildir.

2. Madde 1'e göre bir bileşik olup, burada X ifadesi N'dir.

15

3. Madde 2'ye göre bir bileşik olup, burada R ikame edilmiş veya ikame edilmemiş fenildir.

4. Madde 3'e göre bir bileşik olup, burada R, 2-florofenil, 3-florofenil, 4-florofenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil ve 4-klorofenil arasından seçilir.

20

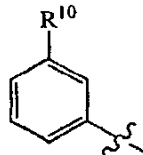
5. Madde 3'e göre bir bileşik olup, burada R 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 2-etoksifenil, 3-etoksifenil, 4-etoksifenil, 2-izo-propoksifenil, 3-izo-propoksifenil, 4-izo-propoksifenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil ve 4-siyanofenil'den seçilir.

25

6. Madde 3'e göre bir bileşik olup, burada R, 2-metoksifenil, 3-metoksifenil, 4-metoksifenil, 2-etoksifenil, 3-etoksifenil, 4-etoksifenil 2-izo-propoksifenil, 3-izo-propoksifenil, 4-izo-propoksifenil, 2-siyanofenil, 3-siyanofenil ve 4-siyanofenilden seçilir.

30

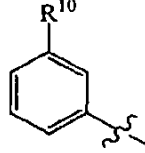
7. Madde 3'e göre bileşik ve R, aşağıdaki formüle sahip bir birim olup:



burada $R^{10} -C(O)NR^{5a}R^{5b}$ formülüne sahiptir; R^{5a} ve R^{5b} 'nin her biri hidrojen dir veya R^{5a} ve R^{5b} , 5 veya 6 atomlu bir halkadan birlikte alınır.

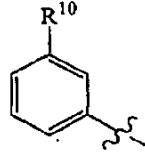
5 **8.** Madde 7'ye göre bir bileşik olup, burada R^{5a} ve R^{5b} , bir piperidin-1-il halkası oluşturmak üzere birlikte alınır.

9. Madde 3'e göre bir bileşik olup, burada R, aşağıdaki formüle sahip bir birim olup:



10 buradaki R^{10} , $-NHC(O)R^4$ formülüne sahiptir; R^4 metil, etil, n-propil, izo-propil ve siklopropil arasından seçilen bir birimdir.

10. Madde 3'e göre bir bileşik olup, burada R, aşağıdaki formüle sahip bir birim olup:



15 buradaki R^{19} , 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il'den seçilen bir heteroaril birimdir

20 **11.** Madde 2'ye göre bir bileşik olup, buradaki R, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş heteroarildir.

12. Madde 11'e göre bir bileşik olup, burada R, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, izokinolin-1 il, izokinolin-3-il ve izokinolin-4-il arasından seçilen bir birimdir.

25 **13.** Madde 11'e göre bir bileşik olup, burada R, tiyazol-2-il, tiyazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il'den seçilen bir birimdir.

30 **14.** Madde 2'ye göre bir bileşik olup, burada $R^2 -OR^6$ 'dır; R^6 , hidrojen veya metildir.

15. Madde 14'e göre bir bileşik olup, burada R⁶ hidrojenidir.

16. Madde 14'e göre bir bileşik olup, burada R⁶ metildir.

17. Madde 2'ye göre bir bileşik olup, buradaki R², -NR^{7a}R^{7b}'dir; R^{7a} ve R^{7b}'nin her biri bağımsız olarak hidrojen, metil veya etildir.

18. Madde 17'ye göre bir bileşik olup, burada R² aşağıdakilerden seçilmektedir;

i) -NH₂;

ii) -NHCH₃; veya

iii) -N(CH₃)₂.

19. Madde 2'ye göre bir bileşik olup, burada R³ hidrojen veya metildir.

20. Madde 19'a göre bir bileşik olup, burada R³ hidrojenidir.

21. Madde 2'ye göre bir bileşik olup, burada L aşağıdakilerden seçilen bir formüle sahiptir;

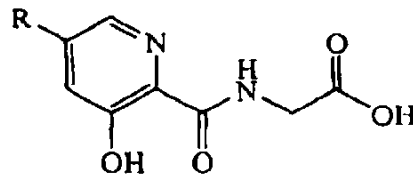
i) -CH₂-;

ii) -CH₂CH₂-; veya

iii) -C(CH₃)₂-.

22. Madde 21'e göre bir bileşik olup, burada L, -CH₂- formülüne sahiptir.

23. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup:



burada R, ikame edilmiş veya edilmemiş fenildir;

bahsedilen ikameler aşağıdakilerden seçilir:

i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;

ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;

iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;

iv) halojen

v) -CN

vi) -NHC(O)R⁴

vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};

viii) heteroaril; veya

ix) 5 ila 7 atoma sahip kaynaşık bir halka oluşturmak için iki ikame birlikte alınabilir olup;

R⁴, C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir;

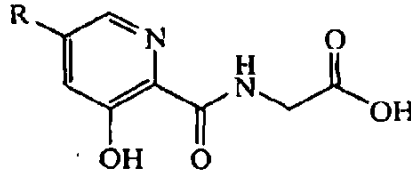
5 R^{5a} ve R^{5b}'nin her biri bağımsız olarak:

i) hidrojen;

ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya

iii) R^{5a} ve R^{5b}, 3 ila 7 atom içeren bir halka oluşturmak üzere birlikte alınabilir.

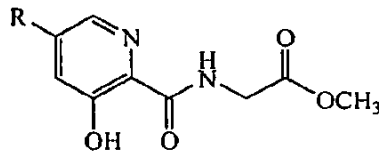
10 24. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup:



burada R, şunlarda seçilen bir heteroaril birimidir: tiazol-2-il, tiyazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiyofen-2-il, tiyofen-3. il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, izokinolin-1-il, izokinolin-3-il ve izokinolin-4-il.

15

25. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup:



20

burada R, ikame edilmiş veya edilmemiş fenildir;

bahsedilen ikameler aşağıdakilerden seçilir:

i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;

ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;

25

iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;

iv) halojen

v) -CN;

vi) -NHC(O)R⁴

vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};

viii) heteroaril; veya

ix) 5 ila 7 atoma sahip kaynaşık bir halka oluşturmak için iki ikame birlikte alınabilir olup;

R⁴, C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir; R^{5a} ve

5 R^{5b}'nin her biri bağımsız olarak:

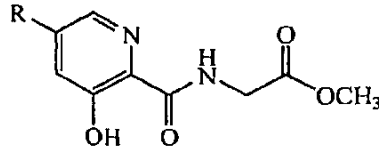
i) hidrojen;

ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya

iii) R^{5a} ve R^{5b}, 3 ila 7 atom içeren bir halka oluşturmak üzere birlikte alınabilir.

10

26. Aşağıdaki formüle sahip bir bileşik olup:



burada R, şunlardan seçilen bir heteroaril birimidir: tiyazol-
15 2-il, tiyazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiyofen-2-il, tiyofen-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, piridin-4-il, pirimidin-5-il, izokinolin-1-il, izokinolin-3-il ve izokinolin-4-il.

20 27. Aşağıdakilerden seçilen bir bileşik:

{[5- (3-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;

{[5- (4-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;

25 {[5- (2-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;

{[5- (4-Floro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;

30 [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit metil ester;

{[3-Hidroksi-5- (4-izopropil-fenil) -piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;

{[5- (4-Etil-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -amino}

-asetik asit metil ester;
 {[3-Hidroksi-5- (3-triflorometil-fenil) -piridin-2-karbonil] -
 -amino} -asetik asit metil ester;
 {[5- (4-Siyano-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -
 5 amino} -asetik asit metil ester;
 {[5- (3-Siyano-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -
 amino} -asetik asit metil ester;
 {[5- (3-Karbamoil-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -
 amino} -asetik asit metil ester;
 10 ({3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) -fenil] -piridin-
 2-karbonil} -amino) -asetik asit metil ester;
 ({5- [3- (Siklopropankarbonil-amino) -fenil] -3-hidroksi-
 piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit metil ester;
 ({3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) -fenil] -piridin-2-
 15 karbonil} -amino) -asetik asit metil ester;
 [(5-Hidroksi-bipiridinil-6-karbonil) -amino] -asetik asit
 metil ester
 [(5'-Hidroksi-piridil-6'-karbonil) -amino] -asetik asit
 metil ester;
 20 [(3-Hidroksi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 asetik asit metil ester;
 [(3-Hidroksi-5-izokinolin-4-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 asetik asit metil ester;
 [(3-Hidroksi-5-tiazol-2-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 25 asetik asit metil ester;
 {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 {[5- (4-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 30 {[5- (2-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 {[5- (4-Florofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) piridin-2-karbonil) amino] -
 35 asetik asit;

{[5- (4-Etilfenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 {[3-Hidroksi-5- (4-izopropilfenil) piridin-2-karbonil] amino}
 -asetik asit;
 5 {[3-Hidroksi-5- (3-triflorometilfenil) piridin-2-karbonil]
 amino} -asetik asit;
 {[5- (4-Siyanofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 asetik asit;
 {[5- (3-Siyanofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -
 10 asetik asit;
 {[5- (5-Kloro-2-metilfenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil]
 amino} -asetik asit;
 {[3-Hidroksi-5- (4-izopropoksifenil) piridin-2-karbonil]
 amino} -asetik asit;
 15 ({5- [3- (Siklopropankarbonil Amino) fenil] -3-hidroksi-
 piridin-2-karbonil} -amino) -asetik asit;
 ({3-Hidroksi-5- [3- (pirolidin-1-karbonil) fenil] -piridin-2-
 karbonil} amino) -asetik asit;
 ({3-Hidroksi-5- [3- (2H-tetrazol-5-il) fenil] -piridin-2-
 20 karbonil} -amino) -asetik asit;
 [(5'-Hidroksi-piridil-6'-karbonil) -amino] -asetik asit;
 [(5-Hidroksi-piridil-6-karbonil) -amino] -asetik asit;
 [(3-Hidroksi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 asetik asit;
 25 [(3-Hidroksi-5-izokinolin-4-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 asetik asit;
 [(3-Hidroksi-5-tiyazol-2-il-piridin-2-karbonil) -amino] -
 asetik asit;
 {[5- (2,3-Dihidro-benzo [1,4] dioksin-6-il) -3-hidroksi-
 30 piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit;
 [(4'-Kloro-3-metoksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit
 etil ester;
 [(3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik asit
 etil ester;
 35 [(4'-Kloro-3-hidroksi-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik

asit;
 [(3-Hidroksi-4'-metil-bifenil-4-karbonil) -amino] -asetik
 asit;
 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit
 5 dimetil karbamoil metil-amit
 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit
 karbamoilmetil-amit;
 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit
 karbamoilmetil-amit;
 10 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit
 (izopropil karbamoil-metil) amit;
 3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karboksilik asit
 metilkarbamoil-metil-amit;
 5- (3-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karboksilik asit
 15 metilkarbamoil-metil-amit;
 2- {[5- (3-Kloro-fenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -
 amino} -2-metil-propionik asit metil ester;
 2- {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksi-piridin-2-karbonil] -
 amino} -2-metil-propionik asit
 20 3- [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -
 amino] -propionik asit etil ester;
 3- [(3-Hidroksi-5- (3-klorofenil) -piridin-2-karbonil) -
 amino] -propionik asit etil ester;
 3- {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino}
 25 -propanoik asit;
 3- [(3-Hidroksi-5- (4-metilfenil) -piridin-2-karbonil) -
 amino] -propionik asit;
 2- {[5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] -amino}
 -2-metil-propionik asit;
 30 5- (3-Klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karboksilik asit (1-
 metil-1-metilkarbamoil etil) -amid;
 [(4- (4-Metilfenil) piridin-2-karbonil) amino] -asetik asit
 metil ester;
 {[4- (4-Siyano-fenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit
 35 metil ester;

- {[4- (4-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit metil ester;
- {[4- (3-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} asetik asit metil ester;
- 5 {[4- (2-Klorofenil) piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit metil ester;
- [(4- (4-Metilfenil) piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit
- {[4- (4-Siyanofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit;
- {[4- (4-Klorofenil) piridin-2-karbonil] -amino} -asetik asit;
- 10 {[4- (3-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit;
- {[4- (2-Klorofenil) piridin-2-karbonil] amino} -asetik asit;
- [(3,5-Dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester
- [(3,5-Dihidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit;
- 15 [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester;
- [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit (30);
- [(3-hidroksi piridin-2-karbonil) -amino] -asetik asit tert-butil ester çözeltisine;
- 20 3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit metil ester;
- 4'-Kloro-3-metoksi-bifenil-4-karboksilik asit;
- 3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit metil ester;
- 3-Metoksi-4'-metil-bifenil-4-karboksilik asit;
- [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -metil-amino] -asetik asit;
- 25 2- (S)- [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit metil ester;
- 1- (3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -pirrolidin-2-karboksilik asit metil ester;
- 30 ve 2S - [(3-Hidroksi-piridin-2-karbonil) -amino] -propiyonik asit.

28. Bir bileşim olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir:

A) madde 1'e göre bir veya daha fazla bileşik; ve

B) bir veya daha fazla yardımcı madde veya taşıyıcı.

5
29. Madde 1'e göre bir bileşik olup, diyabetik retinopatiden, maküler dejenerasyon, kanser, orak hücre anemisi, sarkoid, sifiliz, psödoksatom elastikum, Paget hastalığı, damar tıkanması, arter tıkanması, karotis obstrüktif hastalığı, kronik üveit / vitrit, mikobakteriyel enfeksiyonlar, Lyme hastalığı, sistemik lupus eritematoz, prematüre retinopatisi, Eales hastalığı, Behçet hastalığı, 10 retinite veya koroiditise neden olan enfeksiyonlar, varsayılan oküler histoplazmoz, Best'in hastalığı, miyopi, optik çukurlar, Stargardt hastalığı, pars planiti, kronik retina dekolmanı, hiperviskozite sendromu, toksoplazmoz, travma ve lazer sonrası komplikasyonlar, rubeozis ile ilişkili 15 hastalıklar ve proliferatif vitreoretinopati'den seçilen bir hastalıktan seçilen bir hastalığın tedavisi için bir insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içeren bir yöntemde kullanım içindir.

20
30. Madde 1'e göre bir bileşik olup, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, sedef hastalığı, sarkoidoz, romatoid artrit, hemanjiyom, Osler-Weber-Rendu hastalığı veya kalıtsal hemorajik telanjiektazi, katı veya kan kaynaklı tümörler ve insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içeren kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu arasından seçilen 25 bir hastalıktan seçilen bir hastalığın tedavisi için bir yöntemde kullanım içindir.

30
31. Madde 1'e göre bir bileşik olup, iskelet kası ve miyokard iskemisi, inme, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içeren koroner arter hastalığı arasından seçilen 35 bir hastalıktan seçilen bir hastalığın tedavisi için bir yöntemde kullanım içindir.

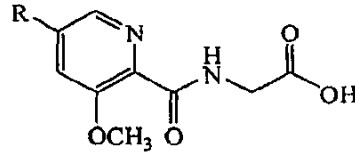
35
32. Madde 1'e göre bir bileşik olup bir insanda anjiyogenezin düzenlenmesine yönelik bir yöntemde kullanım için, madde 1'e göre bir insan bileşiğine verilmesini içerir.

33. Madde 1'e göre bir bileşik olup, bir insanda iskemik dokuyu vaskülarize etmek için bir yöntemde kullanım için bir insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içerir.
- 5 34. Madde 1'e göre bir bileşik olup, bir insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içeren cilt grefti replasmanlarının büyümesini desteklemek için bir yöntemde kullanım içindir.
- 10 35. Madde 1'e göre bir bileşik olup, bir insana madde 1'e göre bir bileşik verilmesini içeren, güdümlü doku rejenerasyonu (GTR) prosedürleri bağlamında doku onarımını teşvik etmek için bir yöntemde kullanım içindir.
- 15 36. 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre bir veya daha fazla bileşik olup, bir insanda veya bir memelideki anemiye tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanım için bir insan veya bir memeliye, 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre etkili bir miktarda bir veya daha fazla bileşik verilmesini içeren bir yöntemdir.
- 20 37. 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre bir veya daha fazla bileşik olup, bir insanda veya bir memelideki anemiye düzenleme yönteminde kullanım için, bir insan veya bir memeliye, 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre etkili bir miktarda bir veya daha fazla bileşik verilmesini içeren bir yöntemin kullanımı içindir.
- 25 38. 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre bir veya daha fazla bileşik olup, bir insanda veya bir memelideki anemiye önleme yönteminde kullanım için bir insan veya bir memeliye, 1 ve 23-27 maddelerinin herhangi birine göre etkili bir miktarda bir veya daha fazla bileşik verilmesini içeren bir yöntemin kullanımıdır.
- 30 39. Madde 1 ve madde 23 ila 27'nin herhangi birine göre bir bileşik olup, bileşik, bazik gruplar veya asit gruplarından farmasötik olarak kabul edilebilir.
- 35 40. Madde 36'ya göre bir bileşik olup, buradaki bileşikler, burada bileşikler, klorür, bromür, iyodür, sülfat, bisülfat, karbonat, bikarbonat, fosfat, format, asetat,

propiyonat, bütirat, piruvat, laktat, oksalat, malonat, maleat, süksinat, tartrat, fumarat ve sitrat arasından seçilen anyonları içeren tuzlardır.

5 **41.** Madde 36'ya göre bir bileşik olup, buradaki bileşikler, sodyum, lityum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve bizmuttan seçilen katyon içeren tuzlardır.

42. Aşağıdaki formüle sahip olan, madde 1'e göre bir bileşik olup:



10

burada R, ikame edilmiş veya edilmemiş fenildir; bahsedilen ikameler aşağıdakilerden seçilir:

15

- i) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkoksi;
- iii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik haloalkil;
- iv) halojen
- v) -CN;

20

- vi) -NHC(O)R⁴
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) heteroaryl; veya
- ix) 5 ila 7 atoma sahip kaynaşık bir halka oluşturmak için iki ikame birlikte alınabilir olup;

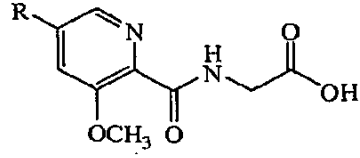
25

R⁴, C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkildir; R² ve R³'ün her biri bağımsız olarak:

30

- i) hidrojen;
- ii) C₁-C₄ doğrusal, dallanmış veya siklik alkil; veya
- iii) R^{5a} ve R^{5b}, 3 ila 7 atom içeren bir halka oluşturmak üzere birlikte alınabilir.

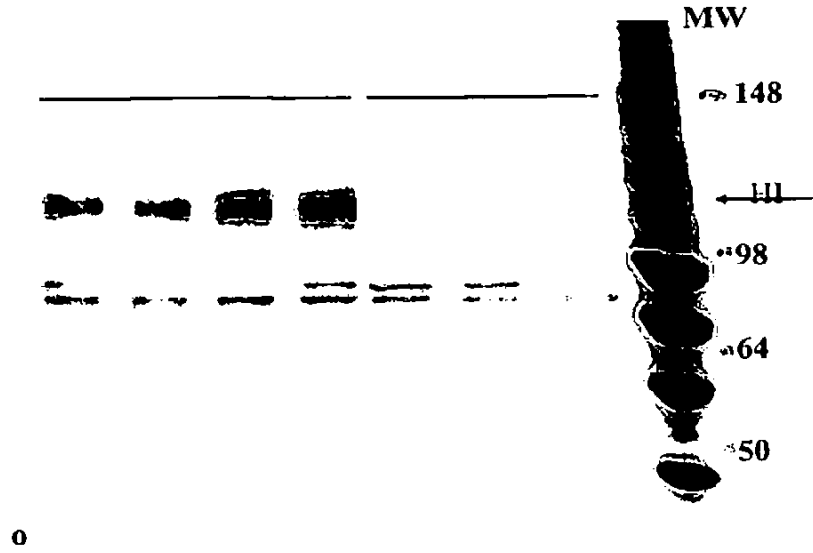
43. Aşağıdaki formüle sahip olan, madde 1'e göre bir bileşik olup:



burada R, tiazol-2-il, tiyazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4] triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il furan-3-il, 5 tiyofen-2-il, tiyofen-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, piridin-4-il, pirimidin-5-il, izokinolin-1-il, izokinolin-3-il ve izokinolin-4-il'den seçilen bir heteroaril birimidir

10 **44.1** ila 27, 42 veya 43 numaralı maddelerin herhangi birinin bileşiklerinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

Şekil 1



Fare karaciğerinde HIF-1α'nın {[5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asit ile stabilizasyonunu gösteren nükleer ekstraktların immüno blot analizi

Şekil 2

Fare serumunda, bir bileşimin, [[5- (3-klorofenil) -3-hidroksipiridin-2-karbonil] amino} -asetik asidin oral olarak dozajlanmasının ardından yükselen eritropoietin seviyeleri, bir araçla karşılaştırıldığında.

