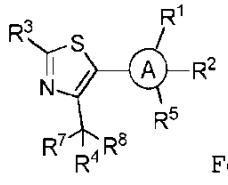
ÖZET

RORYT MODÜLATÖRLERİ OLARAK TİAZOLLER

Mevcut buluş Formül **I** bileşiklerini kapsar:



Formül I,

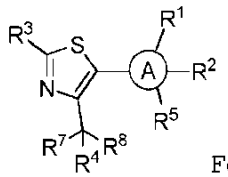
burada,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8 ve Ⓐ tarifnamede tanımlandığı gibidir.

Buluş ayrıca bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavisine veya iyileştirilmesine yönelik bir yöntemi kapsar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık romatoid artrit veya psoriyazistir. Buluş ayrıca bir memelide RORγt aktivitesinin modülasyonuna yönelik bir yöntemi kapsar, bu yöntem, istem 1'de tanımlanan en az bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarının verilmesini içerir.

İSTEMLER

1. Bir Formül **I** bileşiği ve bu bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup,



Formül I,

özelliği;

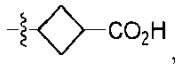
Ⓐ'nın fenil, piridil, pirimidil, pirazinil veya piridazil olması;

R^1'in H, Cl, OCF_3, $C_{(1-4)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-4)}$alkil, $OCHF_2$, Br, I veya siklopropil olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

R^2'nin H, F, Cl, -CN, $OC_{(1-4)}$alkil, $OCHF_2$, OCF_3, siklopropil veya $C_{(1-4)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi ve bahsedilen siklopropilin isteğe göre OH, CH_3, CF_3, -CN ve beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ya da R^1 ve R^2'nin, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil ve naftiridinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirmesi; burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil ve naftiridinilin isteğe göre F, $C_{(1-3)}$alkil veya $OC_{(1-3)}$alkil ile en fazla üç kere sübstitüe edilmesi; burada her bir sübstitüentin bağımsız olarak seçilmesi; burada bahsedilen $OC_{(1-3)}$alkil ve $C_{(1-3)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2'nin H olmayabilmesi;

R^3'ün oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanil olması; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanilin isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten isteğe göre F, CH_3 ve CF_3'ten oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

R^6'nın



$C_{(1-6)}$alkil, $C(O)NH_2$, -CN, $C_{(3-6)}$sikloalkil, NH_2, $NH(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)_2$, $NHCO(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)CO(C_{(1-6)}alkil)$, $NHSO_2(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)SO_2(C_{(1-6)}alkil)$, $O(C_{(1-6)}alkil)$, $C(O)NH_2$, $CONH(C_{(1-6)}alkil)$, $CON(C_{(1-6)}alkil)_2$, SO_2NH_2, $SO_2NH(C_{(1-6)}alkil)$, $SO_2NH(COC_{(1-6)}alkil)$ veya $SO_2N(C_{(1-6)}alkil)_2$ olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil veya $C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre bağımsız olarak altı kadar flor atomu, CO_2H, OH, -CN, $C(O)NH_2$, NH_2, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, $-(CX_2)_m-$ veya $N(CH_3)_2$ ile sübstitüe edilmesi;

burada m'nin 2, 3, 4 veya 5 değerini alması;

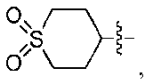
X'in H veya F olması; burada tek bir molekülde bulunan her bir X'in birbirinden bağımsız olarak tanımlanması;

R^4'ün $C_{(3-8)}$sikloalkil, $C_{(3-8)}$alkil, $OC_{(1-8)}$alkil, fenil, piridil, $CH_2SO_2C_{(1-3)}$alkil, NA^1A^2, $CH_2O-C_{(3-8)}$alkil, $O-C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanil olması, burada bahsedilen $C_{(3-8)}$alkil ve $O-C_{(3-8)}$alkilin

isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN arasından seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilmesi; ve bahsedilen $C_{(3-8)}$sikloalkil, O-$C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil ve furanilin isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, CH_3, CHF_2, CF_3, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN'den oluşan gruptan seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

A^1'in H veya $C_{(1-4)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilmesi;

A^2'nin $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil,



CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2, -C_6H_4-F veya CH_2-CCH olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^1 ve A^2'nin, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi, burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinil isteğe göre CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil, -CN, OH, CH_2OH, F, Cl, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, -$(CX_2)_nO(CX_2)_n$- veya -$(CX_2)_n$- ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

burada n'nin bağımsız olarak 0, 1, 2, 3 veya 4 değerini alması;

X'in H veya F olması; burada tek bir molekülde bulunan her bir X'in birbirinden bağımsız olarak tanımlanması;

R^5'in $SO_2NA^3A^4$, $CONA^3A^4$, NA^3A^4 veya $C_{(1-6)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, NA^3A^4 veya siklopropil ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

A^3'ün H veya $C_{(1-4)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

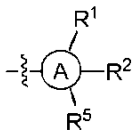
A^4'ün $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil veya $C_{(3-6)}$heterosikloalkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3, $C(O)NH_2$, Cl, -CN, $OCHF_2$, OCF_3 ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ve burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil ve $C_{(3-6)}$heterosikloalkilin isteğe göre CF_3, CH_3, -CN, $C(O)NH_2$ ve üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^3 ve A^4'ün, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil ve aziridinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil pirrolidinil ve aziridinilin isteğe göre CF_3, OH, CH_3, CH_2F ve CHF_2'den oluşan gruptan seçilen dört kadar grup ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

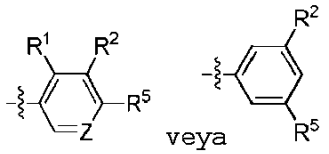
R^7'nin H, F, OH, OCH_3, CH_3, CHF_2, CH_2F veya CF_3 olması;

R^8'in H veya F olmasıdır.

2. İstem 1'de tanımlanan bileşik ve bu bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



yapısının



olması;

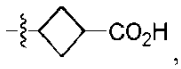
Z'nin N veya CH olması;

R^1'in H, Cl, OCF_3, $C_{(1-3)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil, $OCHF_2$, Br, I veya siklopropil olması; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

R^2'nin H, F, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, siklopropil veya $C_{(1-4)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi ve bahsedilen siklopropilin isteğe göre OH, CH_3, CF_3, -CN ve beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ya da R^1 ve R^2'nin, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirmesi, burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilin isteğe göre F, CHF_2, CH_2F, CF_3 veya CH_3 ile sübstitüe edilmesi; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2'nin H olmayabilmesi;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil veya pirrolildir; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil veya pirrolil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir;

R^6'nın



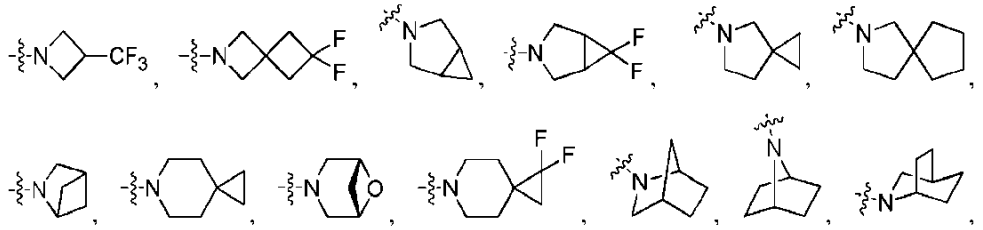
$C_{(1-4)}$alkil, $C(O)NH_2$ veya -CN olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkilin isteğe göre altı kadar flor atomu, CO_2H, OH veya -CN ile sübstitüe edilmesi;

R^4'ün $C_{(3-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$alkil, florofenil, diflorofenil, piridil, $CH_2SO_2CH_3$ veya NA^1A^2 olması, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilmesi;

A^1'in H veya $C_{(1-3)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilmesi;

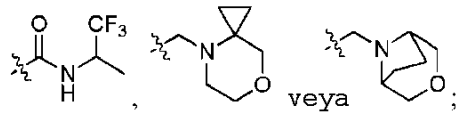
A^2'nin $C_{(1-4)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil, CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$, -C_6H_4-F veya CH_2-CCH olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre üç kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^1 ve A^2'nin, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinilin isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil, -CN, OH, CH_2OH, F, Cl, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

R^5'in şunlar olması: $SO^2NA^3A_4$, $C_{(1-6)}$alkil,



burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 veya NA^3A^4 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

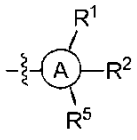
A^4'ün $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil, oksetanil veya tetrahidrofuranil olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3 veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ve burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil, oksetanil ve tetrahidrofuranil isteğe göre CF_3, CH_3, -CN veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^3 ve A^4'ün, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil ve pirrolidinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil ve piperazinilin isteğe göre CF_3, OH ve CH_3'ten oluşan gruptan seçilen dört kadar grup ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

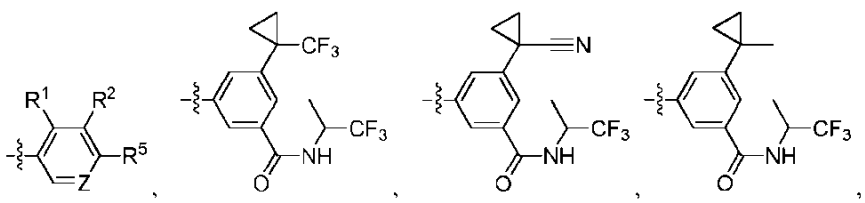
R^7'nin H, F, OH veya OCH_3 olması;

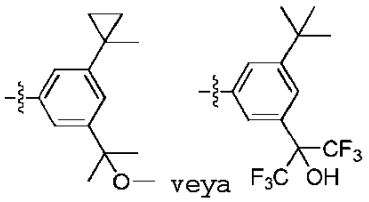
R^8'in H olmasıdır.

3. İstem 2'de tanımlanan bileşik ve bu bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



yapısının

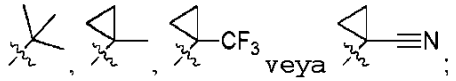




olması;

R^1'in H, Cl, OCF_3, $C_{(1-3)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil, $OCHF_2$ veya siklopropil olması, burada bahsedilen $C_{(1-2)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

R^2'nin şunlar olması: CHF_2, CF_3, H, F, Cl, -CN,

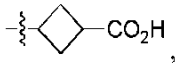


;

ya da R^1 ve R^2'nin, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirmesi, burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilin isteğe göre F, CHF_2, CH_2F, CF_3 veya CH_3 ile sübstitüe edilmesi; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2'nin H olmayabilmesi;

R^3'ün oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil veya pirazil olması; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil veya pirazilin isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilmesi;

R^6'nın



,

$C_{(1-2)}$alkil, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $C_{(0-1)}$alkil$C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, $C(O)NH_2$ veya -CN olması; burada bahsedilen $C_{(1-2)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

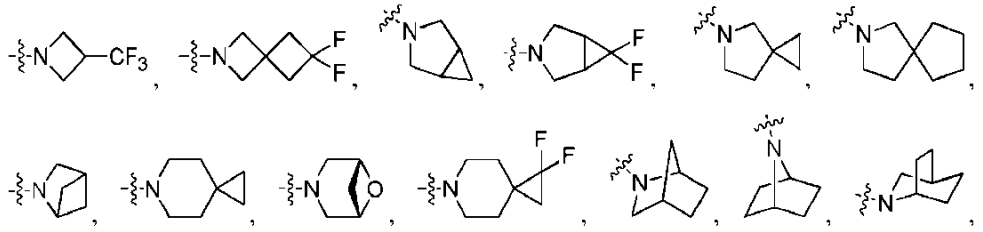
R^4'ün $C_{(3-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$alkil, florofenil, diflorofenil, piridil, $CH_2SO_2CH_3$ veya NA^1A^2 olması, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre

OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilmesi;

A^1'in H veya $C_{(1-3)}$alkil olması; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkilin isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

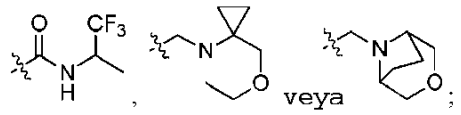
A^2'nin $C_{(1-4)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil, CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$, -C_6H_4-F, CH_2-CCH veya CH_2CH_2-CN olması; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^1 ve A^2'nin, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinilin isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil,-CN, OH, CH_2OH veya F ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

R^5'in şunlar olması: $SO^2NA^3A_4$, $C_{(1-6)}$alkil,



burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre OH, OCH_3 veya NA^3A^4 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

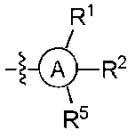
A^3'ün H veya $C_{(1-4)}$alkil olması;

A^4'ün $C_{(1-6)}$alkil, siklopropil, siklobütil, oksetanil veya tetrahidrofuranil olması; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3 veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ve burada

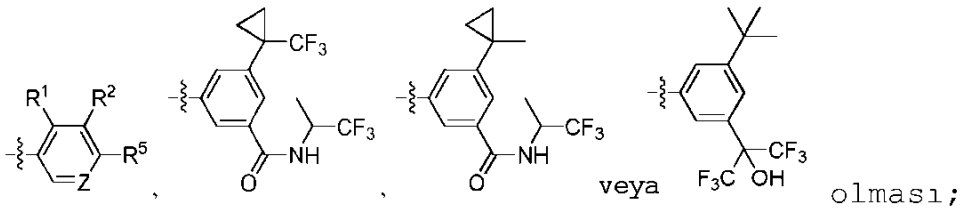
bahsedilen siklopropil, siklobütil, oksetanil ve tetrahidrofuranilin isteğe göre CF_3, CH_3, -CN veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilmesi;

ya da A^3 ve A^4'ün, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil ve pirrolidinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil ve piperazinilin isteğe göre CF_3, OH ve CH_3'ten oluşan gruptan seçilen iki kadar grup ile sübstitüe edilmesi ve ilaveten isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesidir.

4. İstem 3'te tanımlanan bileşik ve bu bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



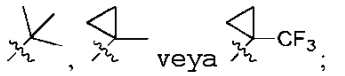
yapısının



olması;

R^1'in H, Cl, OCF_3, CF_3, CHF_2, $C_{(1-3)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil veya $OCHF_2$ olması;

R^2'nin şunlar olması: CHF_2, CF_3, H, F, Cl,

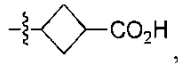


ya da R^1 ve R^2'nin, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil ve tetrahidronaftalenilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirmesi; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2'nin H olmayabilmesi;

R^3'ün oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil veya pirimidil

olması, burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil veya pirimidilin isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilmesi;

R^6'nın



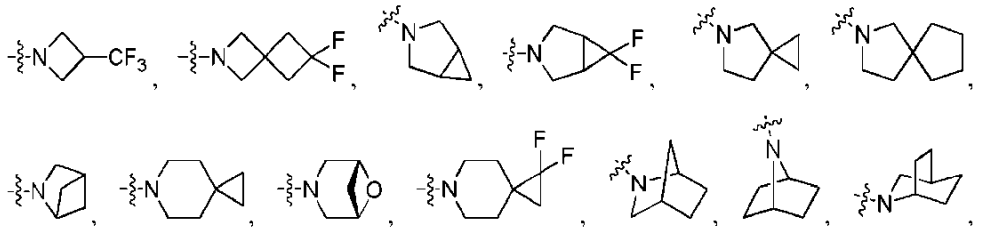
CH_3, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $C_{(0-1)}alkilC(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2CN$ veya $C(O)NH_2$ olması;

R^4'ün $C_{(3-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, florofenil, diflorofenil veya NA^1A^2 olması, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkilin isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilmesi;

A^1'in H, $C_{(1-3)}$alkil veya CH_2CH_2F olması;

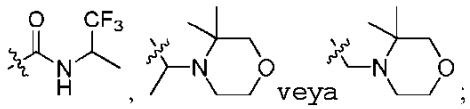
A^2'nin şunlar olması: $C_{(2-4)}$alkil, CH_2-siklopentil, CH_2CH_2-siklopropil, $C_{(3-4)}$sikloalkil,

CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$, -C_6H_4-F, CH_2-CCH veya CH_2CH_2-CN; burada bahsedilen $C_{(3-4)}$sikloalkilin isteğe göre bir flor atomu ile sübstitüe edilmesi ve bahsedilen $C_{(2-4)}$alkilin isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi; ya da A^1 ve A^2'nin, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesi:



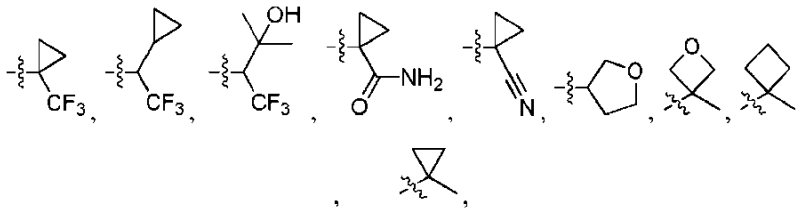
tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil ve pirrolidinilin isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil,-CN, OH veya CH_2OH ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

R^5'in şunlar olması: $SO^2NA^3A_4$, $C(CF_3)_2OH$,



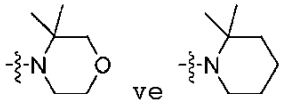
A^3'ün H, CH_3CH_2 veya $C(CH_3)_3$ olması;

A^4'ün şunlar olması: $C_{(1-6)}$alkil,



$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$-morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$ veya $CH_2C(CH_3)_2OH$; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkilin isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilmesi;

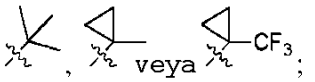
ya da A^3 ve A^4'ün, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, şunlardan oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilmesidir:



5. İstem 4'te tanımlanan bileşik ve bu bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;

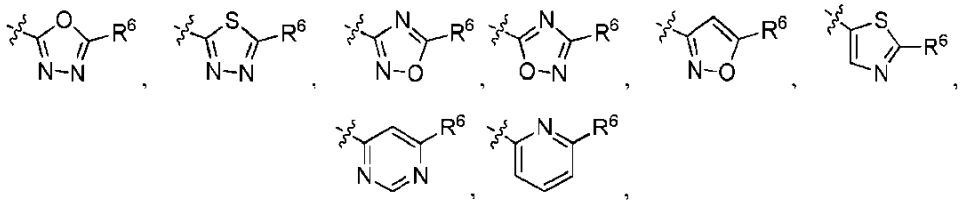
R^1'in H, Cl, OCF_3, CF_3, CHF_2 veya F olması;

R^2'nin şunlar olması: CHF_2, CF_3, H, F, Cl,



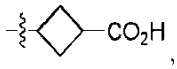
ya da R^1 ve R^2'nin, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil ve izokinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirmesi; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2'nin H olmayabilmesi;

R^3'ün



veya fenil olması, burada bahsedilen fenilin isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilmesi;

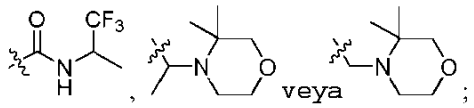
R^6'nın



CH_3, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ veya $C(CH_3)_2OH$ olması;

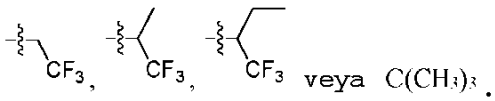
R^4'ün $C_{(4-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OCH(CH_3)_2$, difloropiperidinil, floropiperidinil, florofenil veya NA^1A^2 olması, burada bahsedilen $C_{(4-6)}$sikloalkilin isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilmesi; ve burada A^1 ve A^2'nin, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte bir pirrolidinil halkasını meydana getirmesi, burada bahsedilen pirrolidinil halkasının isteğe göre CH_3, CH_2F ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilmesi;

R^5'in şunlar olması: $SO^2NA^3A_4$, $C(CF_3)_2OH$,

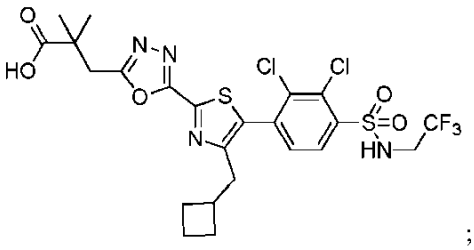


A^3'ün H olması;

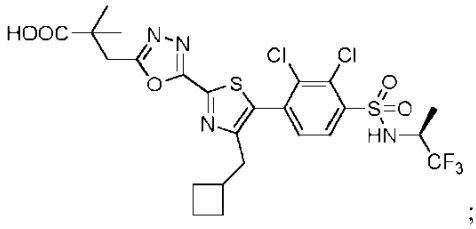
A^4'ün şunlar olmasıdır:



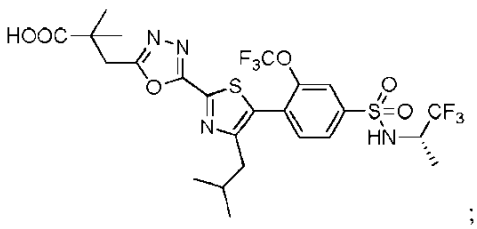
6. İstem 5'te tanımlanan bileşik olup, özelliği; aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:

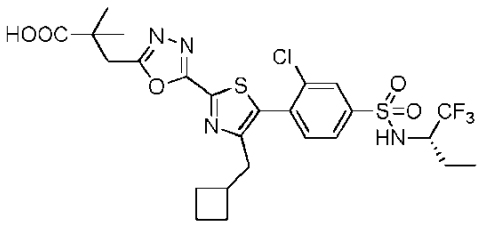

O
HO
N
N
O
S
N
Cl
Cl
O
S
O
HN
CF3

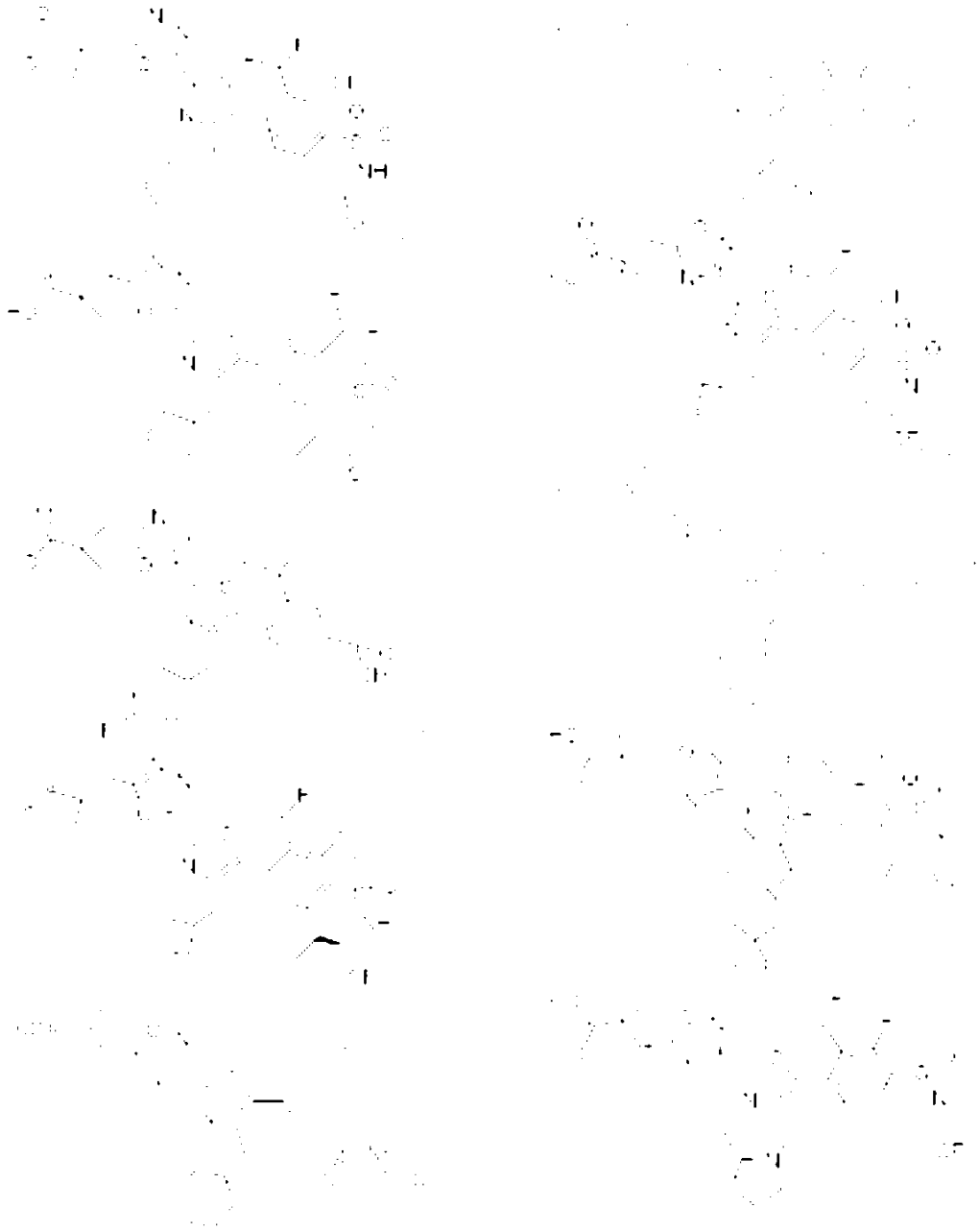
;


HOOC
N
N
O
S
N
Cl
Cl
O
S
O
HN
CF3

;

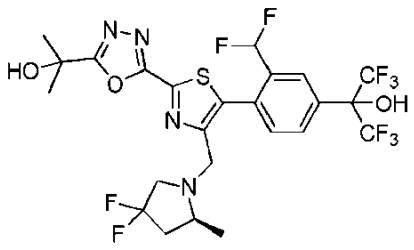

HOOC
N
N
O
S
N
F3CO
O
S
O
HN
CF3


HOOC
N
N
O
S
N
Cl
O
S
O
HN
CF3

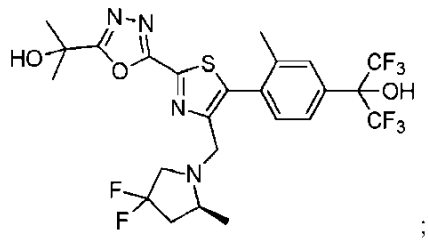


ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

7. İstem 4'te tanımlanan bileşik olup, özelliği; aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmesidir:



;



;

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

8. İstem 1'de tanımlanan bileşik ile birlikte farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir farmasötik bileşim.

9. İstem 1'de tanımlanan bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile karıştırılması yoluyla elde edilen bir farmasötik bileşim.

10. Bir farmasötik bileşimin hazırlanmasına yönelik olarak, istem 1'de tanımlanan bileşiğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile karıştırılmasını içeren bir proses.

11. İstem 1'de tanımlanan bileşik olup, özelliği; bir RORγt aracılı enflamatuar sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak istem 1'de tanımlanan bileşiğin etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik olmasıdır.

12. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın şunlardan oluşan gruptan seçilmesidir: romatoid artrit, psoriyazis, kronik obstruktif akciğer hastalığı, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, nötrofilik astım, steroide dirençli astım, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolit.

13. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın psoriyazis olmasıdır.

14. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın romatoid artrit olmasıdır.

15. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın ülseratif kolit olmasıdır.

16. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın Crohn hastalığı olmasıdır.

17. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın multipl skleroz olmasıdır.

18. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın nötrofilik astım olmasıdır.

19. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın steroide dirençli astım olmasıdır.

20. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın psoriyatik artrit olmasıdır.

21. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın ankilozan spondilit olmasıdır.

22. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın sistemik lupus eritematozus olmasıdır.

23. İstem 11'de tanımlanan kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği; hastalığın kronik obstruktif akciğer hastalığı olmasıdır.

24. İstem 1'de tanımlanan bileşik olup, özelliği; ihtiyacı olan bir bireyde bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, istem 1'de tanımlanan bileşiğin ya da bunun bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının, bir veya daha fazla antienflamatuar ajan veya immün baskılayıcı ajan ile birlikte uygulanan bir kombinasyon tedavisinde bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik olması, burada bahsedilen sendromun, bozukluğun veya hastalığın şunlardan oluşan gruptan seçilmesidir: romatoid artrit ve psoriyazis.

TARİFNAME

RORYT MODÜLATÖRLERİ OLARAK TİAZOLLER

BULUŞ SAHASI

Buluş, çekirdek reseptörü RORγt'nin modülatörleri olan sübstitüe tiazol bileşikleri ve bunların farmasötik bileşimleri ile ilgilidir. Daha özel bir ifadeyle RORγt modülatörleri, bir RORγt aracılı enflamatuar sendromun, bozukluğun veya hastalığın önlenmesi, tedavi edilmesi veya iyileştirilmesi bakımından faydalıdır.

BULUŞUN ALTYAPISI

Retinoik asit ile bağlantılı çekirdek reseptörü gama t (RORγt), sadece bağışıklık sistemi hücrelerinde eksprese edilen bir çekirdek reseptörüdür ve Th17 hücre farklılaşmasını yöneten bir anahtar transkripsiyon faktörüdür. Th17 hücreleri, enflamasyon bölgelerine migrasyona aracılık etmek üzere yüzeylerinde CCR6 eksprese eden ve bakım ve genişleme için IL-23 reseptörü üzerinden IL-23 uyarımına bağımlı olan, $CD4^+$ T hücrelerinin bir alt kümesidir. Th17 hücreleri IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 de dahil olmak üzere birtakım proenflamatuar sitokinler üretir (Korn, T., E. Bettelli vd. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." Annu Rev Immunol 27: 485-517.), bu sitokinler bir enflamatuar kemokinler, sitokinler ve metalloproteazlar paneli üretmek üzere doku hücrelerini uyarır ve granülositlerin görevlendirilmesini destekler (Kolls, J. K. ve A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." Immunity 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James vd. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" Immunol Cell Biol 82(1): 1-9). Th17 hücrelerinin kollajen ile uyarılan artrit (CIA) ve deneysel otoimmün

ensefalomiyelit (EAE) de dahil olmak üzere birtakım otoimmün enflamasyon modellerinde majör patojenik popülasyon olduğu gösterilmiştir (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." Nat Rev Immunol 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein vd. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." Trends Immunol 27(1): 17-23.). RORγt'den yoksun fareler sağlıklıdır ve normal şekilde çoğalmaktadır, ancak in vitro olarak bozulmuş Th17 hücre farklılaşması, in vivo olarak anlamlı ölçüde azalmış bir Th17 hücre popülasyonu ve EAE'ye karşı azalmış duyarlılık sergilemiştir (Ivanov, II, B. S. McKenzie vd. (2006). "The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." Cell 126(6): 1121-33.). Th17 hücre sağkalımı için gerekli bir sitokin olan IL-23'ten yoksun fareler Th17 hücrelerini üretemez ve EAE, CIA ve enflamatuar bağırsak hastalığına (IBD) karşı dirençlidir (Cua, D. J., J. Sherlock vd., (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain," Nature 421(6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen vd., (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." J Exp Med 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung vd., (2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." J Clin Invest 116(5): 1310-6.). Bu bulgularla tutarlı olarak, bir anti-IL23 spesifik monoklonal antikor, bir murin hastalık modelinde psoriyazis benzeri enflamasyonun gelişimini bloke eder (Tonel, G., C. Conrad vd. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." J Immunol 185(10): 5688-91).

İnsanlarda yapılan birtakım gözlemler, enflamatuar hastalıkların patogenezinde IL-23/Th17 yolağının rolünü desteklemektedir. Th17 hücreleri tarafından üretilen anahtar sitokin olan IL-17, çeşitli alerjik ve otoimmün hastalıklarda

yüksek düzeyde eksprese edilir (Barczyk, A., W. Pierzchala vd. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." Respir Med 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh vd. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." Gut 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, vd. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." Nat Med 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin vd. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." J Allergy Clin Immunol 130(1): 145-154 e9.). Ayrıca, genetik insan çalışmalarında, Th17 hücre yüzeyi reseptörleri IL-23R ve CCR6'ya yönelik genlerdeki polimorfizmlerin IBD, multipl skleroz (MS), romatoid artrit (RA) ve psoriyazise karşı duyarlılık ile ilişkisi gösterilmiştir (Gazouli, M., I. Pachoula vd. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." World J Gastroenterol 16(14): 1753-8., Nunez, C., B. Dema vd. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" Genes Immun 9(4): 289-93.; Bowes, J. ve A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." Discov Med 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada vd. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." Nat Genet 42(6): 515-9.).

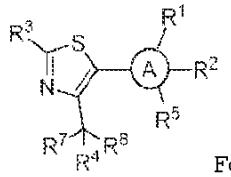
Hem IL-12'yi hem de IL-23'ü bloke eden bir anti-p40 monoklonal antikor olan ustekinumab (Stelara®), fototerapi veya sistemik tedavi için aday olarak orta ila ağır şiddetli plak psoriyazisine sahip erişkin hastaların (18 yaş veya üzeri) tedavisi için onay almıştır. Günümüzde, Th17 alt kümesini daha seçici şekilde inhibe etmek üzere spesifik olarak sadece IL-23'ü hedef alan monoklonal antikorların da psoriyazis için klinik gelişim aşamasında olması (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" Nat Biotech 29, 563-

566), IL-23 ve RORγt kökenli Th17 yolağının bu hastalıktaki önemli rolünü göstermektedir. Güncel faz II klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu hipotezi güçlü bir şekilde desteklemektedir, çünkü anti-IL-17 reseptör ve terapötik anti-IL-17 antikorlar kronik psoriyazis hastalarında yüksek etkinlik düzeyleri sergilemiştir (Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012 366(13):1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson vd. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis." N Engl J Med 366(13): 1190-9.). Anti-IL-17 antikorlar da erken deneylerde RA ve üveitte klinik olarak alakalı yanıtlar göstermiştir (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.).

Yukarıdaki kanıtların hepsi, RORγt aktivitesini modüle ederek Th17 yolağını inhibe etmenin, immün aracılı enflamatuar hastalıkların tedavisi için etkili bir strateji olduğunu desteklemektedir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, Formül **I** bileşiklerini ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını kapsamakta olup,



Formül I,

burada,

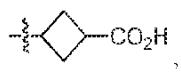
Ⓐ, fenil, piridil, pirimidil, pirazinil veya piridazildir;

R^1, H, Cl, OCF_3, $C_{(1-4)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-4)}$alkil, $OCHF_2$, Br, I veya siklopropildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^2, H, F, Cl, -CN, $OC_{(1-4)}$alkil, $OCHF_2$, OCF_3, siklopropil veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir ve bahsedilen siklopropil isteğe göre OH, CH_3, CF_3, -CN ve beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil ve naftiridinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir; burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil ve naftiridinil isteğe göre F, $C_{(1-3)}$alkil veya $OC_{(1-3)}$alkil ile en fazla üç kere sübstitüe edilir; burada her bir sübstitüent bağımsız olarak seçilir; burada bahsedilen $OC_{(1-3)}$alkil ve $C_{(1-3)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanildir; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre F, CH_3 ve CF_3'ten oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R^6,



$C_{(1-6)}$alkil, $C(O)NH_2$, -CN, $C_{(3-6)}$sikloalkil, NH_2, $NH(C_{(1-6)}$alkil), $N(C_{(1-6)}$alkil$)_2$, $NHCO(C_{(1-6)}$alkil), $N(C_{(1-$

$_{6)}$alkil)CO($C_{(1-6)}$alkil), $NHSO_2(C_{(1-6)}$alkil), N($C_{(1-6)}$alkil)$SO_2(C_{(1-6)}$alkil), O($C_{(1-6)}$alkil), $C(O)NH_2$, CONH($C_{(1-6)}$alkil), CON($C_{(1-6)}$alkil)$_2$, SO_2NH_2, $SO_2NH(C_{(1-6)}$alkil), $SO_2NH(COC_{(1-6)}$alkil) veya $SO_2N(C_{(1-6)}$alkil)$_2$'dir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil veya $C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre bağımsız olarak altı kadar flor atomu, CO_2H, OH, -CN, $C(O)NH_2$, NH_2, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, $-(CX_2)_m-$ veya $N(CH_3)_2$ ile sübstitüe edilir;

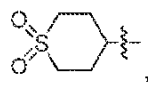
burada m, 2, 3, 4 veya 5 değerini alır;

X, H veya F'dir; burada tek bir molekülde bulunan her bir X birbirinden bağımsız olarak tanımlanır;

R^4, $C_{(3-8)}$alkil, $OC_{(1-8)}$alkil, fenil, piridil, $CH_2SO_2C_{(1-3)}$alkil, NA^1A^2, $CH_2O-C_{(3-8)}$alkil, O-$C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanildir, burada bahsedilen $C_{(3-8)}$alkil ve O-$C_{(3-8)}$alkil isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN arasından seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve bahsedilen $C_{(3-8)}$sikloalkil, O-$C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil ve furanil isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, CH_3, CHF_2, CF_3, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN'den oluşan gruptan seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilir;

A^1, H veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir;

A^2, $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil,



$CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$ veya CH_2-CCH'dir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-}$

$_{6)}$sikloalkil isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir;

ya da A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinil isteğe göre CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil, -CN, OH, CH_2OH, F, Cl, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ veya $-(CX_2)_n-$ ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir;

burada n bağımsız olarak 0, 1, 2, 3 veya 4 değerini alır;

X, H veya F'dir; burada tek bir molekülde bulunan her bir X birbirinden bağımsız olarak tanımlanır;

R^5, $SO_2NA^3A^4$, $CONA^3A^4$, NA^3A^4 veya $C_{(1-6)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, NA^3A^4 veya siklopropil ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^3, H veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^4, $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil veya $C_{(3-6)}$heterosikloalkildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3, $C(O)NH_2$, Cl, -CN, $OCHF_2$, OCF_3 ile sübstitüe edilir ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ve burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil ve $C_{(3-6)}$heterosikloalkil isteğe göre CF_3, CH_3, -CN, $C(O)NH_2$ ve üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

ya da A^3 ve A^4, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil ve aziridinilden oluşan

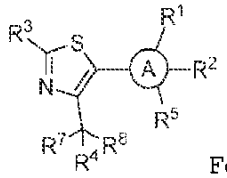
gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil pirrolidinil ve aziridinil isteğe göre CF_3, OH, CH_3, CH_2F ve CHF_2'den oluşan gruptan seçilen dört kadar grup ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^7, H, F, OH, OCH_3, CH_3, CHF_2, CH_2F veya CF_3'tür;

R^8, H veya F'dir; ya da R^4'ün H olduğu durumlarda R^7 ve R^8 birlikte bir $C_{(3-6)}$sikloalkil halkasını meydana getirebilir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut buluş, Formül **I** bileşiklerini ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını kapsamakta olup,



Formül I,

burada,

Ⓐ, fenil, piridil, pirimidil, pirazinil veya piridazildir;

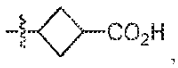
R^1, H, Cl, OCF_3, $C_{(1-4)}$alkil ($C_{(1-3)}$alkil dahil), -CN, F, $OC_{(1-4)}$alkil ($C_{(1-3)}$alkil dahil), $OCHF_2$, Br, I veya siklopropildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^2, H, F, Cl, -CN, $OC_{(1-4)}$alkil, $OCHF_2$, OCF_3, siklopropil veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir ve bahsedilen siklopropil isteğe göre OH, CH_3, CF_3, -CN ve beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil ve naftiridinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir; burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil, kinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil,

kromanil, izokromanil ve naftiridinil isteğe göre F, $C_{(1-3)}$alkil veya $OC_{(1-3)}$alkil ile en fazla üç kere sübstitüe edilir; burada her bir sübstitüent bağımsız olarak seçilir; burada bahsedilen $OC_{(1-3)}$alkil ve $C_{(1-3)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanildir; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre F, CH_3 ve CF_3'ten oluşan gruptan seçilen bir sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R^6,



$C_{(1-6)}$alkil, $C(O)NH_2$, -CN, $C_{(3-6)}$sikloalkil, NH_2, $NH(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)_2$, $NHCO(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)CO(C_{(1-6)}alkil)$, $NHSO_2(C_{(1-6)}alkil)$, $N(C_{(1-6)}alkil)SO_2(C_{(1-6)}alkil)$, $O(C_{(1-6)}alkil)$, $C(O)NH_2$, $CONH(C_{(1-6)}alkil)$, $CON(C_{(1-6)}alkil)_2$, SO_2NH_2, $SO_2NH(C_{(1-6)}alkil)$, $SO_2NH(COC_{(1-6)}alkil)$ veya $SO_2N(C_{(1-6)}alkil)_2$'dir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil veya $C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre bağımsız olarak altı kadar flor atomu, CO_2H, OH, -CN, $C(O)NH_2$, NH_2, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, $-(CX_2)_m-$ veya $N(CH_3)_2$ ile sübstitüe edilir;

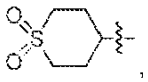
burada m, 2, 3, 4 veya 5 değerini alır; X, H veya F'dir; burada tek bir molekülde bulunan her bir X birbirinden bağımsız olarak tanımlanır;

R^4, $C_{(3-8)}$sikloalkil, $C_{(3-8)}$alkil, $OC_{(1-8)}$alkil, fenil, piridil, $CH_2SO_2C_{(1-3)}$alkil, NA^1A^2, $CH_2O-C_{(3-8)}$alkil, $O-C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tiadiazolil,

oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil veya furanildir, burada bahsedilen $C_{(3-8)}$alkil ve O-$C_{(3-8)}$alkil isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN arasından seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilir; ve bahsedilen $C_{(3-8)}$sikloalkil, O-$C_{(3-8)}$sikloalkil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, fenil, tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil ve furanil isteğe göre bağımsız olarak F, Cl, CH_3, CHF_2, CF_3, OH, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 ve -CN'den oluşan gruptan seçilen 1 ila 4 sübstitüent ile sübstitüe edilir;

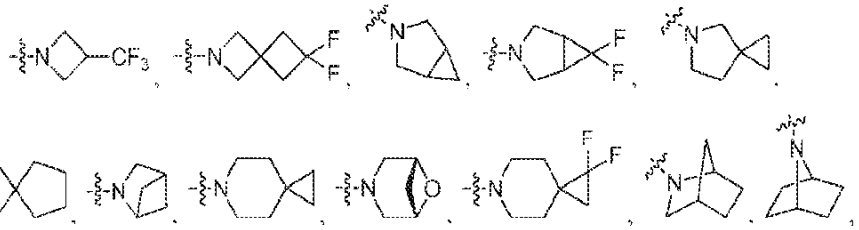
A^1, H veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir;

A^2, $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil,

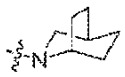


CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2, -C_6H_4-F veya CH_2-CCH'dir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre altı kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir;

ya da A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidinil ve aziridinil isteğe göre CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil, -CN, OH, CH_2OH, F, Cl, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, -$(CX_2)_nO(CX_2)_n$- veya -$(CX_2)_n$- ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir (şunlar dahil:



ve

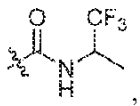


);

burada n bağımsız olarak 0, 1, 2, 3 veya 4 değerini alır;

X, H veya F'dir; burada tek bir molekülde bulunan her bir X birbirinden bağımsız olarak tanımlanır;

R^5, $SO_2NA^3A^4$, $CONA^3A^4$ (şu dahil:



), NA^3A^4 veya $C_{(1-6)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, NA^3A^4 veya siklopropil ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^3, H veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^4, $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil veya $C_{(3-6)}$heterosikloalkildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3, $C(O)NH_2$, Cl, -CN, $OCHF_2$, OCF_3 ile sübstitüe edilir ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ve burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil ve $C_{(3-6)}$heterosikloalkil isteğe göre CF_3, CH_3, -CN, $C(O)NH_2$ ve üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

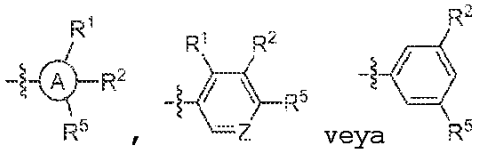
ya da A^3 ve A^4, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil ve aziridinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil,

piperazinil pirrolidinil ve aziridinil isteğe göre CF_3, OH, CH_3, CH_2F ve CHF_2'den oluşan gruptan seçilen dört kadar grup ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^7, H, F, OH, OCH_3, CH_3, CHF_2, CH_2F veya CF_3'tür;

R^8, H veya F'dir; ya da R^4'ün H olduğu durumlarda R^7 ve R^8 birlikte bir $C_{(3-6)}$sikloalkil halkasını meydana getirebilir.

Buluşun başka bir yapılanmasında,



veya olmaktadır;

Z, N veya CH'dir;

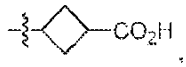
R^1, H, Cl, OCF_3, $C_{(1-3)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil, $OCHF_2$, Br, I veya siklopropildir; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^2, H, F, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, siklopropil veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir (CF_3 ve CHF_2 dahil) ve bahsedilen siklopropil isteğe göre OH, CH_3, CF_3, -CN ve beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir, burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinil isteğe göre F, CHF_2, CH_2F, CF_3 veya CH_3 ile sübstitüe edilir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil veya pirrolildir; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil,

piridil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil veya pirrolil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir;

R^6,



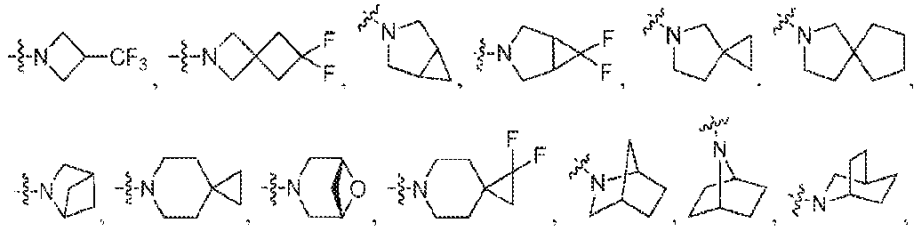
$C_{(1-4)}$alkil ($C_{(1-2)}$alkil dahil), $C(O)NH_2$ veya -CN'dir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre altı kadar flor atomu, CO_2H, OH veya -CN ($CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $CH_2C(CH_3)_2CN$ ve $C_{(0-1)}$alkil$C(CH_3)_2OH$ dahil) ile sübstitüe edilir;

R^4, $C_{(3-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$alkil, florofenil, diflorofenil, piridil, $CH_2SO_2CH_3$ veya NA^1A^2'dir, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilir;

A^1, H veya $C_{(1-3)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir;

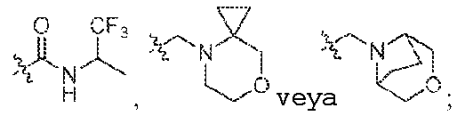
A^2, $C_{(1-4)}$alkil, $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil, CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$, -C_6H_4-F veya CH_2-CCH'dir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre üç kadar flor atomu, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile sübstitüe edilir (CH_2CH_2-CN dahil);

ya da A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil, -CN, OH, CH_2OH, F, Cl, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R^5 şunlardır: $SO_2NA_3A_4$, $C_{(1-6)}$alkil,



burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3 veya NA^3A^4 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^3, H veya $C_{(1-4)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil isteğe göre OH, Cl, -CN, OCH_3, $OCHF_2$ veya OCF_3 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

A^4, $C_{(1-6)}$alkil, $C_{(3-6)}$sikloalkil (siklopropil ve siklobütil dahil), oksetanil veya tetrahidrofuranildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3 veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilir ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir; ve burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil, oksetanil ve tetrahidrofuranil isteğe göre CF_3, CH_3, -CN veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilir;

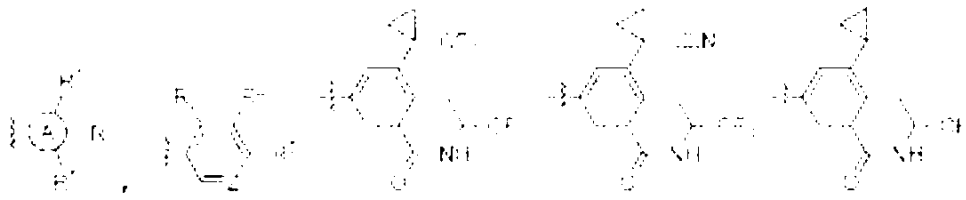
ya da A^3 ve A^4, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil ve pirrolidinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil ve piperazinil isteğe göre CF_3, OH ve CH_3'ten oluşan gruptan seçilen dört kadar grup ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

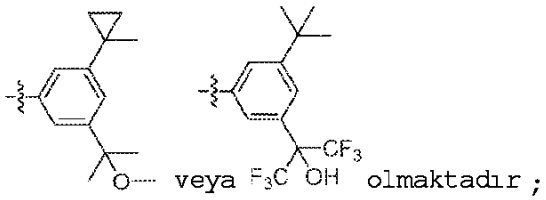
R^7, H, F, OH veya OCH_3'tür;

R^8 H'dir;

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

Buluşun başka bir yapılanmasında,

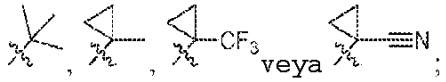




Z, N veya CH'dir;

R^1, H, Cl, OCF_3, $C_{(1-3)}$alkil, -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil, $OCHF_2$ veya siklopropildir, burada bahsedilen $C_{(1-2)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir (CHF_2 ve CF_3 dahil);

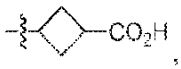
R^2 şunlardır: CHF_2, CF_3, H, F, Cl, -CN,



ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir, burada bahsedilen naftalenil, izokinolinil, tetrahidronaftalenil ve kinolinil isteğe göre F, CHF_2, CH_2F, CF_3 veya CH_3 ile sübstitüe edilir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, pirimidil, piridazil veya pirazildir; burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil, pirimidil, piridazil veya pirazil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir;

R^6,



$C_{(1-2)}$alkil (CH_3 dahil), $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $C_{(0-1)}$alkil$C(CH_3)_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, $C(O)NH_2$ veya -CN'dir; burada bahsedilen $C_{(1-2)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^4, $C_{(3-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OC_{(1-4)}$alkil ($OC(CH_3)_3$ ve $OCH(CH_3)_2$ dahil), florofenil, diflorofenil,

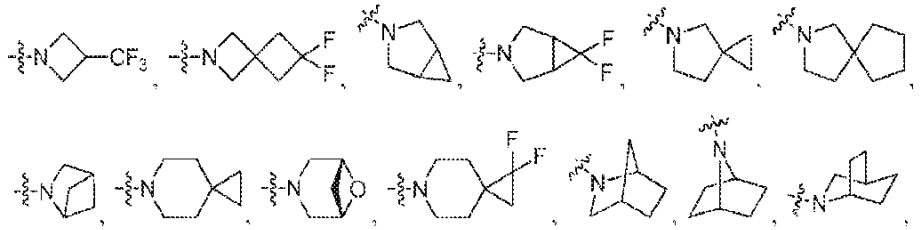
piridil, $CH_2SO_2CH_3$ veya NA^1A^2'dir, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilir;

A^1, H veya $C_{(1-3)}$alkildir; burada bahsedilen $C_{(1-3)}$alkil isteğe göre beş kadar flor atomu ile sübstitüe edilir (CH_2CH_2F dahil);

A^2, $C_{(1-4)}$alkil ($C_{(2-4)}$alkil dahil), $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil (CH_2-siklopentil, CH_2CH_2-siklopropil, $C_{(3-4)}$sikloalkil ve

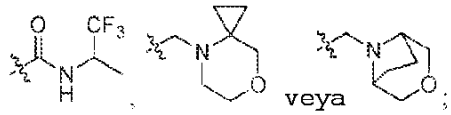
dahil), CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$,-C_6H_4-F, CH_2-CCH veya CH_2CH_2-CN'dir; burada bahsedilen $C_{(1-4)}$alkil ve bahsedilen $C_{(0-2)}$alkil-$C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

ya da A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil, pirrolidinil, piperazinil ve morfolinil isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil,-CN, OH, CH_2OH veya F ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R^5 şunlardır: $SO_2NA_3A_4$, $C_{(1-6)}$alkil,



burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre OH, OCH_3 veya NA^3A^4 ve altı kadar flor atomu ile sübstitüe edilir ($C(CF_3)_2OH$ dahil);

A^3, H veya $C_{(1-4)}$alkildir (CH_3CH_2 ve $C(CH_3)_3$ dahil);

A^4, $C_{(1-6)}$alkil, siklopropil, siklobütil, oksetanil veya tetrahidrofuranildir; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre siklopropil, morfolinil, OH, OCH_3 veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilir ve ilaveten üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir ($C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$-morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$ ve $CH_2C(CH_3)_2OH$ dahil); ve burada bahsedilen siklopropil siklobütil, oksetanil ve tetrahidrofuranil isteğe göre CF_3, CH_3, -CN veya $C(O)NH_2$ ile sübstitüe edilir;

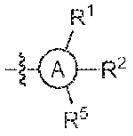
ya da A^3 ve A^4, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, azetidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil ve pirrolidinilden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir, burada bahsedilen azetidinil, piperidinil, morfolinil ve piperazinil isteğe göre CF_3, OH ve CH_3'ten oluşan gruptan seçilen iki kadar grup ile sübstitüe edilir ve ilaveten isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

R^7, H, F, OH veya OCH_3'tür;

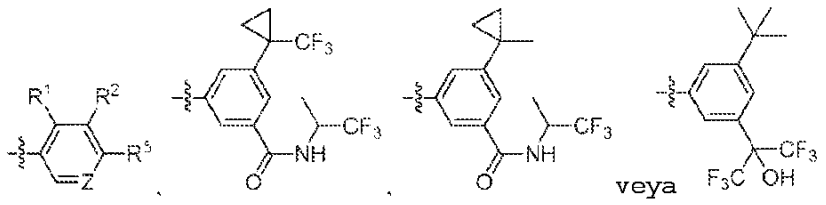
R^8 H'dir;

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

Buluşun başka bir yapılanmasında,



yapısı,

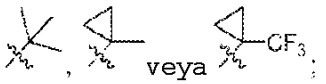


olmaktadır;

Z, N veya CH'dir;

R^1, H, Cl, OCF_3, CF_3, CHF_2, $C_{(1-3)}$alkil (CH_2CH_3 dahil), -CN, F, $OC_{(1-3)}$alkil (OCH_3 dahil) veya $OCHF_2$'dir;

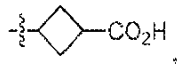
R^2 şunlardır: CHF_2, CF_3, H, F, Cl,



ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil, izokinolinil ve tetrahidronaftalenilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3, oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil veya pirimidildir, burada bahsedilen oksadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, izoksadiazolil, izoksazolil, fenil, oksazolil, triazolil, piridil veya pirimidil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir;

R^6,



CH_3, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $C_{(0-1)}alkilC(CH_3)_2OH$ ($C(CH_3)_2OH$ dahil), $CH_2C(CH_3)_2CN$ veya $C(O)NH_2$'dir;

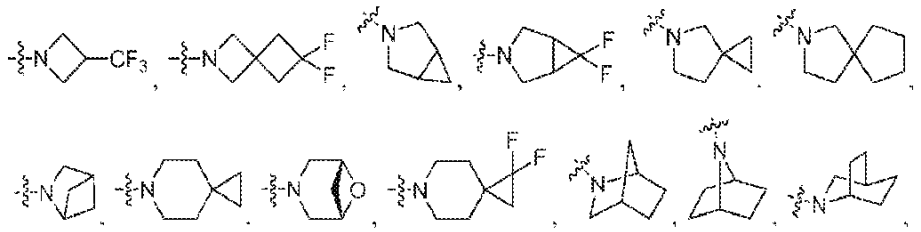
R^4, $C_{(3-6)}$sikloalkil ($C_{(4-6)}$sikloalkil dahil), izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, florofenil, diflorofenil veya NA^1A^2'dir, burada bahsedilen $C_{(3-6)}$sikloalkil isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilir;

A^1, H, $C_{(1-3)}$alkil (CH_2CH_3 dahil) veya CH_2CH_2F'dir;

A^2 şunlardır: $C_{(2-4)}$alkil (CH_2CH_3 dahil), CH_2-siklopentil, CH_2CH_2-siklopropil, $C_{(3-4)}$sikloalkil,

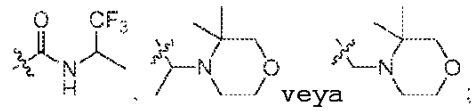
CH_2-C_6H_4-$C(O)NH_2$, -C_6H_4-F, CH_2-CCH veya CH_2CH_2-CN; burada bahsedilen $C_{(3-4)}$sikloalkil isteğe göre bir flor atomu ile sübstitüe edilir ve bahsedilen $C_{(2-4)}$alkil isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir (CH_2CF_3 dahil);

ya da A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil ve morfolinil; burada bahsedilen piperidinil ve pirrolidinil isteğe göre CF_3, CH_2F, CH_2CH_2F, $C_{(1-2)}$alkil (CH_3 dahil),-CN, OH veya CH_2OH ile ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir (difloropiperidinil, floropiperidinil dahil);

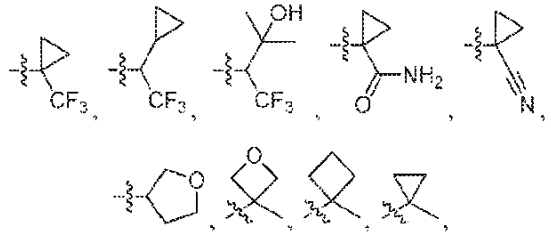
R^5 şunlardır: $SO_2NA_3A_4$, $C(CF_3)_2OH$,



;

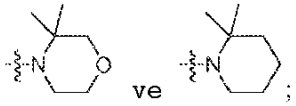
A^3, H, CH_3CH_2 veya $C(CH_3)_3$'tür;

A^4 şunlardır: $C_{(1-6)}$alkil ($C(CH_3)_3$ dahil),



$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$-morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$ veya $CH_2C(CH_3)_2OH$; burada bahsedilen $C_{(1-6)}$alkil isteğe göre üç kadar flor atomu ile sübstitüe edilir;

ya da A^3 ve A^4, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte, şunlardan oluşan gruptan seçilen bir halkayı meydana getirebilir:



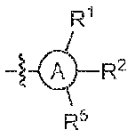
;

R^7 H'dir;

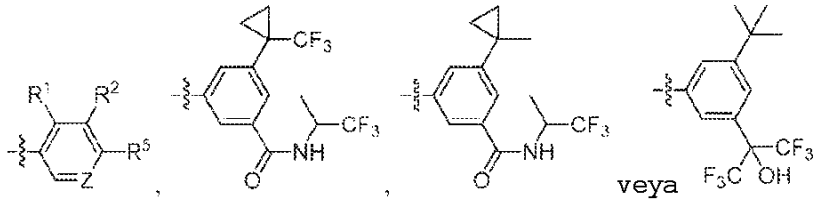
R^8 H'dir;

ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

Buluşun başka bir yapılanmasında,



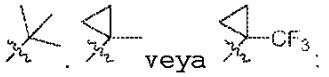
yapısı



Z, N veya CH'dir;

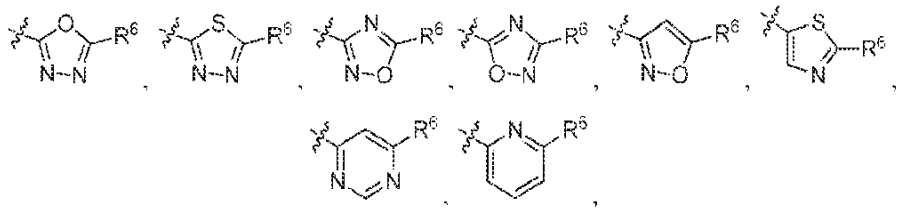
R^1, H, Cl, OCF_3, CF_3, CHF_2 veya F'dir;

R^2 şunlardır: CHF_2, CF_3, H, F, Cl,



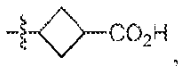
ya da R^1 ve R^2, bağlı oldukları A halkası ile birlikte, naftalenil ve izokinolinilden oluşan gruptan seçilen bir kaynaşık halka sistemini meydana getirir; ancak burada koşul olarak, R^1'in H olduğu durumlarda R^2 H olmayabilir;

R^3,



veya fenildir, burada bahsedilen fenil isteğe göre R^6 ile sübstitüe edilir;

R^6,

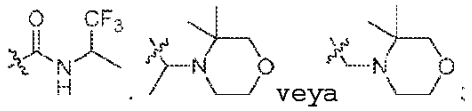


CH_3, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ veya $C(CH_3)_2OH$'dir;

R^4, $C_{(4-6)}$sikloalkil, izopropil, $C(CH_3)_2OCH_3$, $OCH(CH_3)_2$, difloropiperidinil, floropiperidinil, florofenil veya NA^1A^2'dir, burada bahsedilen $C_{(4-6)}$sikloalkil isteğe göre OCH_3, iki floro grubu veya iki metil grubu ile sübstitüe edilir; ve burada A^1 ve A^2, bağlı oldukları azot atomu ile birlikte bir pirrolidinil halkasını meydana getirir, burada bahsedilen pirrolidinil halkası isteğe göre CH_3, CH_2F ile

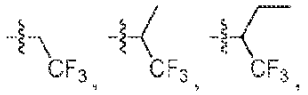
ve CH_3 ve F'den oluşan gruptan seçilen üç kadar ilave sübstitüent ile sübstitüe edilir;

R^5 şunlardır: $SO_2NA_3A_4$, $C(CF_3)_2OH$,



A^3 H'dir;

A^4,



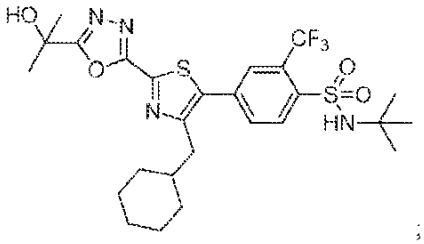
veya $C(CH_3)_3$'tür;

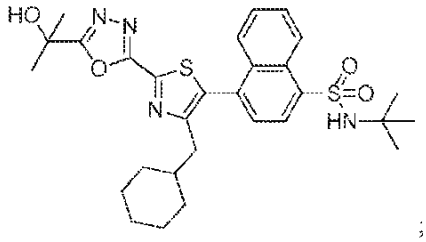
R^7 H'dir;

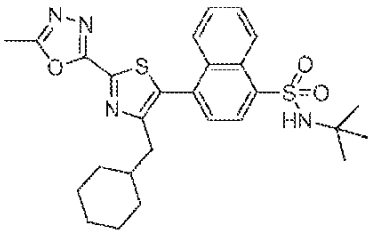
R^8 H'dir;

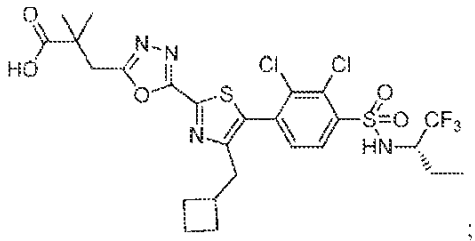
ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

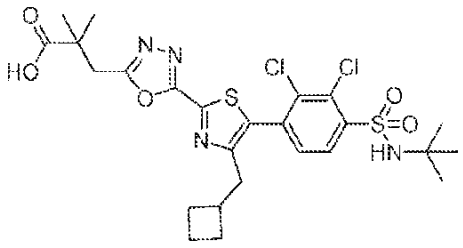
Buluşun başka bir yapılanması, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir bileşiktir:

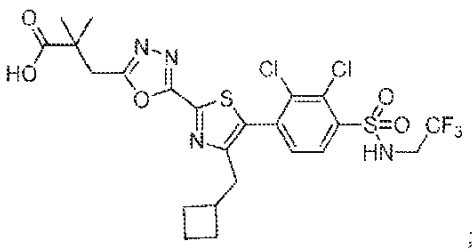

;

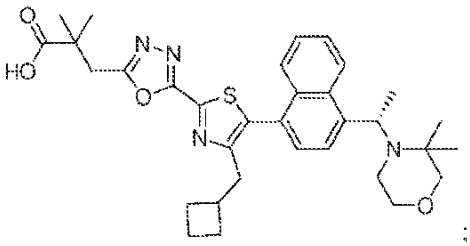

;

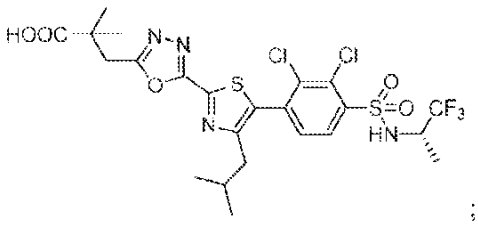

;

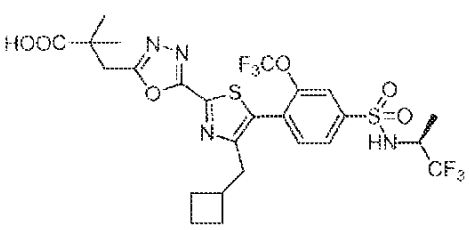

;

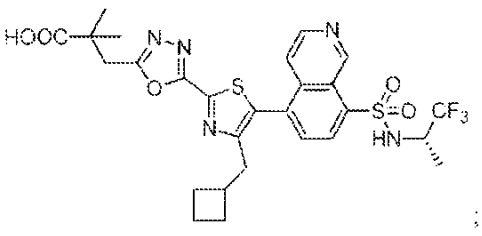

;

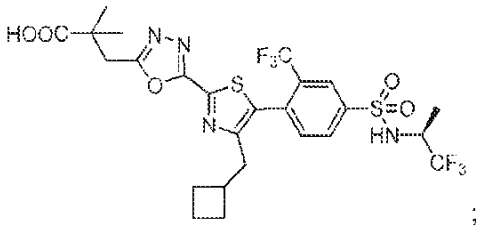

;

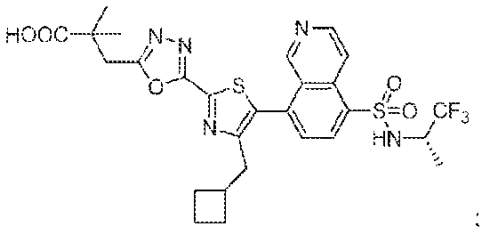


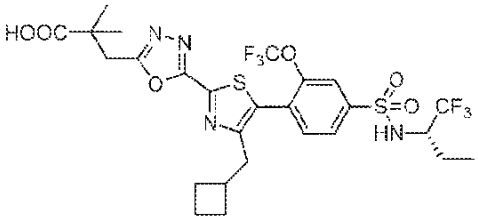


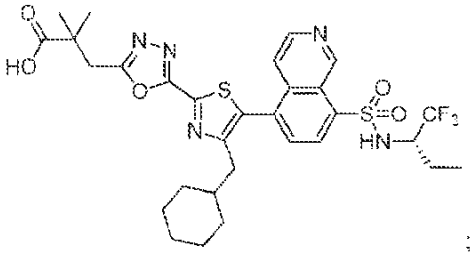


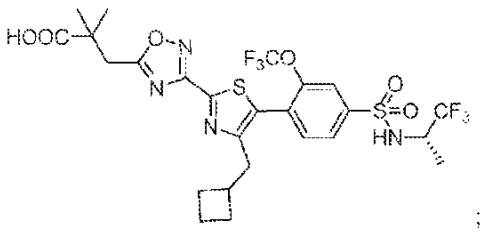




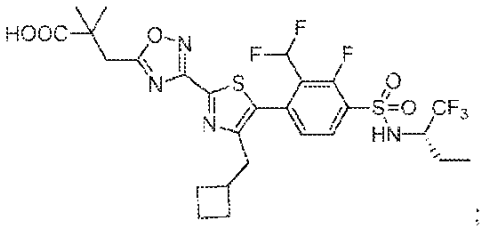




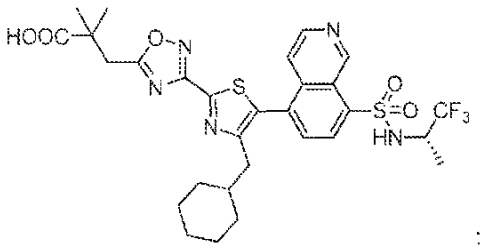




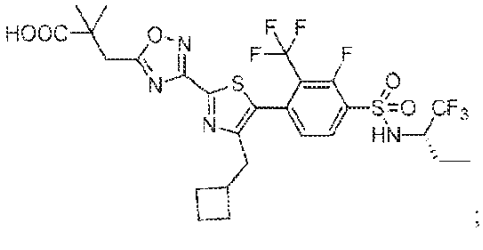
;



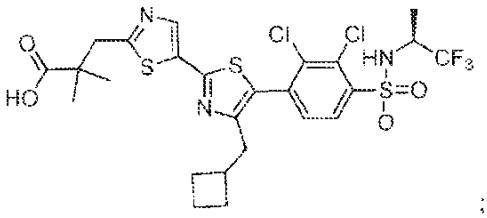
;

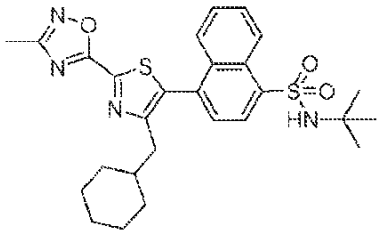


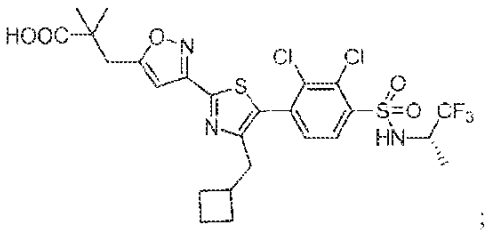
;

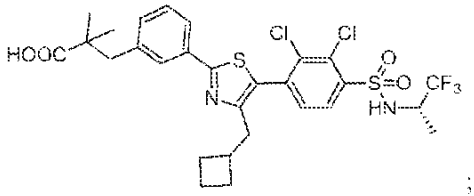


;


O
HO
N
S
S
N
Cl
Cl
HN
CF3
S=O
O

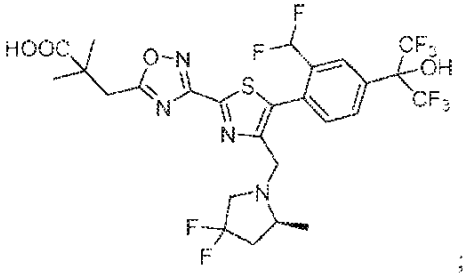


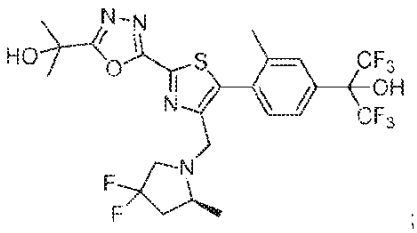




ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

Buluşun başka bir yapılanması, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir bileşiktir:





ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

Buluşun başka bir yapılanması, bir Formül **I** bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı kapsar.

Mevcut buluş, ayrıca, bir RORγt aracılı enflamatuar sendromun, bozukluğun veya hastalığın önlenmesine, tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın önlenmesine, tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: oftalmik bozukluklar, üveit, ateroskleroz, romatoid artrit, psoriyazis, psoriyatik artrit, atopik dermatit, multipl skleroz, Crohn Hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit, nefrit, organ allogreft rejeksiyonu, fibroid akciğer, kistik fibroz, böbrek yetmezliği, diyabet ve diyabetik komplikasyonlar, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, diyabetik retinit, diyabetik mikroanjiyopati, tüberküloz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, sarkoidoz, invaziv *staphylococcia*, katarakt ameliyatından sonra enflamasyon, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, kronik ürtiker, sistemik lupus eritematozus, astım, alerjik astım, steroide dirençli astım, nötrofilik

astım, periodontal hastalıklar, periodonit, jinjivit, dişeti hastalığı, diastolik kardiyomiyopatiler, kalp enfarktüsü, miyokardit, kronik kalp yetmezliği, anjiyostenoz, restenoz, reperfüzyon bozuklukları, glomerulonefrit, katı tümörler ve kanserler, kronik lenfositik lösemi, kronik miyelositik lösemi, multipl miyelom, malign miyelom, Hodgkin hastalığı ve mesane, meme, serviks, kolon, akciğer, prostat veya mide karsinomları.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesini veya iyileştirilmesini amaçlayan bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: romatoid artrit, psoriyazis, kronik obstruktif akciğer hastalığı, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: romatoid artrit, psoriyazis, kronik obstruktif akciğer hastalığı, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: enflamatuar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, psoriyazis, kronik obstruktif akciğer

hastalığı, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, nötrofilik astım, steroide dirençli astım, multipl skleroz ve sistemik lupus eritematozus.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: romatoid artrit ve psoriyazis.

Mevcut buluş, ihtiyacı olan bir bireyde bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının, bir veya daha fazla antienflamatuar ajan veya immün baskılayıcı ajan ile birlikte uygulanan bir kombinasyon tedavisinde bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık şunlardan oluşan gruptan seçilir: romatoid artrit ve psoriyazis.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık romatoid artrittir.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini

içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık psoriyazistir.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık kronik obstruktif akciğer hastalığıdır.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık psoriyatik artrittir.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık ankilozan spondilittir.

Mevcut buluş, bir enflamatuar bağırsak hastalığının tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen enflamatuar bağırsak hastalığı Crohn hastalığıdır.

Mevcut buluş, bir enflamatuar bağırsak hastalığının tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen enflamatuar bağırsak hastalığı ülseratif kolittir.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntem sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık nötrofilik astımdır.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık steroide dirençli astımdır.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık multipl sklerozdur.

Mevcut buluş, bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın tedavi edilmesine veya iyileştirilmesine yönelik olarak, bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının

etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar, burada bahsedilen sendrom, bozukluk veya hastalık sistemik lupus eritematozustur.

Buluş ayrıca bir memelide en az bir Formül **I** bileşiğinin etkili bir miktarının verilmesi yoluyla RORγt aktivitesinin modüle edilmesini amaçlayan yöntemlerde kullanılmaya yönelik bileşikler sağlar.

TANIMLAR

Buluş konusu yöntemler açısından "uygulamak/vermek" terimi, burada tarif edildiği üzere bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın bir Formül I bileşiğini veya bu bileşiğin bir formunu, bileşimini veya ilacını kullanarak terapötik veya profilaktik olarak önlenmesine, tedavisine veya iyileştirilmesine yönelik bir yöntemi ifade eder. Bu tip yöntemler, bahsedilen bileşiğin, bileşik formunun, bileşimin veya ilacın etkili bir miktarının bir tedavi süresince farklı zamanlarda ya da bir kombinasyon şeklinde eşzamanlı olarak verilmesini içerir. Buluş konusu yöntemlerin bilinen tüm terapötik tedavi rejimlerini kapsadığı anlaşılmalıdır.

"Birey" terimi bir hastayı ifade eder, bu hasta, tedavinin, gözlemin veya deneyin konusu olan ve anormal RORγt ekspresyonu veya aşırı RORγt ekspresyonu ile ilişkilendirilen bir sendroma, bozukluğa veya hastalığa yakalanma riski taşıyan (ya da buna yatkın olan) bir hayvan, tipik olarak bir memeli, tipik olarak bir insan olabilir veya anormal RORγt ekspresyonu veya aşırı RORγt ekspresyonu ile ilişkilendirilen sendromlar, bozukluklar veya hastalıklar ile birlikte seyreden bir enflamatuar duruma sahip olan bir hasta olabilir.

"Etkili miktar" terimi, bir aktif bileşiğin veya farmasötik ajanın, bir araştırmacı, veteriner, tıp doktoru veya başka bir

klinisyen tarafından araştırılan bir doku sisteminde, hayvanda veya insanda biyolojik veya tıbbi bir yanıt uyaran bir miktarını ifade etmekte olup, bu yanıt, tedavi edilen sendromun, bozukluğun veya hastalığın semptomlarının önlenmesini, tedavi edilmesini veya iyileştirilmesini içerir.

Burada kullanılan "bileşim" teriminin, belirtilen terkip maddelerini belirtilen miktarlarda içeren bir ürünün yanı sıra, dolaylı ya da dolaysız olarak söz konusu terkip maddelerinin belirtilen miktarlarda kombinasyonlarından oluşan herhangi bir ürünü içermesi amaçlanır.

"Alkil" terimi, aksi belirtilmedikçe, 12 kadar karbon atomuna ve tercihen 6 kadar karbon atomuna sahip düz veya dallanmış zincirli radikalleri ifade eder ve bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla metil, etil, propil, izopropil, bütil, izobütil, sek-bütil, tert-bütil, pentil, izopentil, heksil, izoheksil, heptil, oktil, 2,2,4-trimetilpentil, nonil, desil, undesil ve dodesili kapsar. Herhangi bir alkil grubu isteğe bağlı olarak bir OCH_3, bir OH veya iki kadar flor atomu ile sübstitüe edilebilir.

"$C_{(a-b)}$" (burada *a* ve *b*, karbon atomlarının belirli sayısını gösteren tamsayılardır) terimi bir alkil, alkenil, alkinil, alkoksi veya sikloalkil radikalini ya da bir radikalde alkilin kapalı aralık olarak *a* ila *b* adet karbon atomuna sahip bir ön kök olarak gözlemlendiği bir alkil kısmını ifade eder. Örneğin $C_{(1-4)}$, 1, 2, 3 veya 4 karbon atomuna sahip bir radikali ifade eder.

"Sikloalkil" terimi, bir tekli halka karbon atomundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması yoluyla türetilen bir doymuş veya kısmen doymamış monosiklik veya bisiklik hidrokarbon halka radikalini ifade eder. Tipik sikloalkil radikalleri siklopropil, siklobütil, siklopentil,

siklopentenil, sikloheksil, sikloheksenil, sikloheptil ve siklooktili kapsar. İlave örnekler $C_{(3-6)}$sikloalkil, $C_{(5-8)}$sikloalkil, dekahidronaftalenil ve 2,3,4,5,6,7-heksahidro-1*H*-indenili içerir.

Herhangi bir sikloalkil grubu isteğe bağlı olarak bir OCH_3, bir OH veya iki kadar flor atomu ile sübstitüe edilebilir.

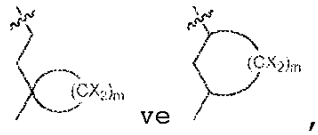
"Heterosikloalkil" terimi, tek bir halka karbon atomundan veya azot atomundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması yoluyla türetilen, O, N veya S'den oluşan gruptan seçilen en az bir halka atomuna sahip olan bir doymuş veya kısmen doymamış monosiklik veya bisiklik hidrokarbon halkası radikalini ifade eder. Tipik heterosikloalkil radikalleri azetidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, oksetanil ve tetrahidrofuranili kapsar. Heterosikloalkil grubunun halkasındaki kükürt atomları herhangi bir yükseltgenme durumunda bulunabilir.

Burada kullanıldığı haliyle, "tiofenil" teriminden kasıt, aşağıdaki yapıya sahip molekülden bir hidrojen atomunu uzaklaştırılması yoluyla elde edilen radikaldir:

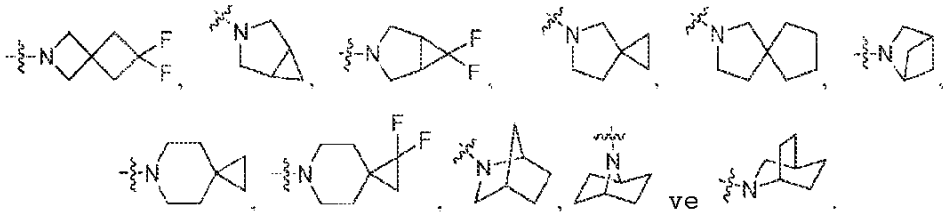
Örneğin $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ formülündeki "n" değişkeni için geçerli olduğu üzere, bir kimyasal formülde bir değişkenin birden çok yerde mevcut olması halinde her bir tanımın bağımsız olduğu kabul edilir.

Bir Formül **I** bileşiğinde, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla $C_{(1-6)}$alkil gibi bir alkil sübstitüentinin birden çok yerde görüldüğü durumlarda, bahsedilen alkil grubu üzerindeki her bir sübstitüsyon bağımsız olarak seçilir.

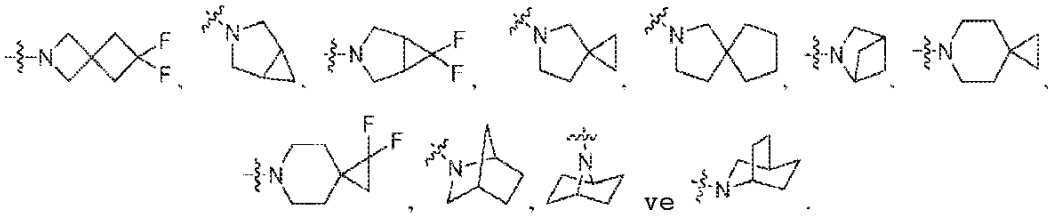
Bir alkil grubu tarifnamede açıklandığı gibi sübstitüe edilebilir. Bir alkil grubunun $-(CX_2)_m-$ diradikali ile sübstitüe edildiği durumlarda, diradikalin terminusları aynı veya farklı karbon atomlarına bağlanabilir. Örneğin



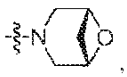
bir bütil grubu üzerinde $-(CX_2)_m-$ sübstitüsyonuna dair örneklerdir. $-(CX_2)_m-$ sübstitüsyonunun örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir:



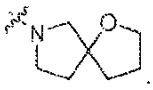
Benzer bir şekilde, $-(CX_2)_n-$ veya $-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ diradikal sübstitüsyonu da aynı veya farklı halka karbonları üzerinde meydana gelebilir. $-(CX_2)_n-$ sübstitüsyonunun örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir:



$-(CX_2)_nO(CX_2)_n-$ sübstitüsyonunun örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir:



ve



FARMASÖTİK OLARAK KABUL EDİLEBİLİR TUZLAR

Farmasötik olarak kabul edilebilir asidik/anyonik tuzlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla asetat, benzensülfonat, benzoat, bikarbonat, bitartrat, bromür, kalsiyum edetat, kamsilat, karbonat, klorür, sitrat, dihidroklorür, edetat, edisilat, estolat, esilat, fumarat, gliseptat, glukonat, glutamat, glikollilarsanilat, heksilresorsinat, hidrabamin, hidrobromür, hidroklorür, hidroksinaftoat, iyodür, izetionat, laktat, laktobionat, malat, maleat, mandelat, mesilat, metilbromür, metilnitrat, metilsülfat, mukat, napsilat, nitrat, pamaot, pantotenat, fosfat/difosfat, poligalakturonat, salisilat, stearat, subasetat, süksinat, sülfat, tannat, tartrat, teoklat, tosilat ve trietiyodürü kapsar. Organik veya inorganik asitler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla hidroiyodik, perklorik, sülfürik, fosforik, propionik, glikolik, metansülfonik, hidroksietansülfonik, oksalik, 2-naftalensülfonik, p-tolüensülfonik, sikloheksansülfamik, sakkarinik veya trifloroasetik asidi içerir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir bazik/katyonik tuzlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla alüminyum, 2-amino-2-hidroksimetil-propan-1,3-diol (tris(hidroksimetil)aminometan, trometan veya "TRIS" olarak da bilinir), amonyak, benzatin, *t*-bütilamin, kalsiyum, kalsiyum glukonat, kalsiyum hidroksit, kloroprokain, kolin, kolin bikarbonat, kolin klorür, sikloheksilamin, dietanolamin, etilendiamin, lityum, LiOMe, L-lizin, magnezyum, meglumin, NH_3, NH_4OH, *N*-metil-D-glukamin, piperidin, potasyum, potasyum-t-bütoksit, potasyum hidroksit (sulu), prokain, kinin, sodyum, sodyum karbonat, sodyum-2-etilheksanoat, sodyum hidroksit, trietanolamin veya çinkoyu kapsar.

KULLANIM YÖNTEMLERİ

Mevcut buluş, bir RORγt aracılı enflamatuar sendromun, bozukluğun veya hastalığın önlenmesine, tedavi edilmesine veya

iyileştirilmesine yönelik olarak bir Formül **I** bileşiğinin ya da bunun bir formu, bileşimi veya ilacının etkili bir miktarının ihtiyacı olan bir bireye verilmesini içeren bir yöntemde kullanılmaya yönelik bileşikler ile ilgilidir.

RORγt, RORγ'nın N terminal izoformudur, dolayısıyla RORγt'nin modülatörleri olan buluş konusu bileşiklerin aynı zamanda RORγ'nın modülatörleri olma ihtimalinin bulunduğu kabul edilir.

Bu nedenle, mekanik "RORγt modülatörleri" tanımının RORγ modülatörlerini de kapsaması amaçlanır.

Buluş konusu bileşikler, RORγt modülatörleri olarak kullanıldıklarında, tekli veya bölünmüş günlük dozlar halinde yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 10 g ve tercihen yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 5 g'lık dozaj aralığında değişen bir etkili miktarda verilebilir. Verilen dozaj birtakım faktörlerden, örneğin uygulama yolu, alıcının sağlığı, kilosu ve yaşı, tedavinin sıklığı ve eşzamanlı ve alakasız tedavilerin varlığından etkilenecektir.

Ayrıca, buluş konusu bileşikler veya bunların bir farmasötik bileşimi için terapötik olarak etkili dozun arzu edilen etkiye göre değişeceği ilgili alanın uzmanlarına aşikar gelecektir. Dolayısıyla, uygulanacak optimal dozajlar ilgili alanın uzmanlarınca kolayca tespit edilebilir ve kullanılan bileşiğe, uygulama moduna, preparatın gücüne ve hastalık durumunun seyrine göre değişir. Bunların yanı sıra, hastanın yaşı, kilosu, diyeti ve ilaç uygulama zamanı da dahil olmak üzere tedavi edilen hasta ile ilişkili etkenler de dozaj miktarlarının uygun bir terapötik düzeyde ayarlanması ihtiyacını doğurur. Bu nedenle yukarıdaki dozajlar ortalama durumun örneği niteliğindedir. Elbette daha yüksek veya daha düşük dozaj aralıklarının geçerli olduğu farklı durumlar mevcuttur ve bu tip durumlar da buluşun kapsamına girmektedir.

Formül **I** bileşikleri, bilinen herhangi bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içeren farmasötik bileşimler

şeklinde formüle edilebilir. Örnek taşıyıcılar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, uygun solventler, dispersiyon ortamları, kaplamalar, antibakteriyel ve antifungal maddeler ve izotonik maddeleri kapsar. Formülasyonun bileşenleri olabilecek diğer örnek eksipiyanlar dolgu maddelerini, bağlayıcıları, dağıtıcı maddeleri ve kaydırıcıları içerir.

Formül **I** bileşiklerinin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, inorganik veya organik asitlerden veya bazlardan türetilen toksik olmayan konvansiyonel tuzları veya kuaterner amonyum tuzlarını kapsar. Bu tip asit katılma tuzlarının örnekleri asetat, adipat, benzoat, benzensülfonat, sitrat, kamforat, dodesilsülfat, hidroklorür, hidrobromür, laktat, maleat, metansülfonat, nitrat, oksalat, pivalat, propionat, süksinat, sülfat ve tartratı içerir. Baz tuzları ise amonyum tuzları, alkali metal tuzları, örneğin sodyum ve potasyum tuzları, toprak alkali metal tuzları, örneğin kalsiyum ve magnezyum tuzları, organik bazlarla yapılan tuzlar, örneğin disikloheksilamin tuzları, *N*-metil-D-glukamin ve amino asitlerle yapılan tuzlar, örneğin bir arginin, lizin ve benzerlerini kapsar. Ayrıca, azot içeren bazik gruplar örneğin alkil halojenürler ile kuaternize edilebilir.

Buluş konusu farmasötik bileşimler, hedeflenen amacı yerine getirmeye yönelik herhangi bir yoldan verilebilir. Örnekler parenteral, subkütanöz, intravenöz, intramusküler, intraperitoneal, transdermal, bukkal veya oküler yollardan uygulamayı kapsar. Uygulama alternatif veya eşzamanlı olarak oral yoldan gerçekleştirilebilir. Parenteral uygulamaya yönelik uygun formülasyonlar, suda çözünür formdaki aktif bileşiklerin sulu solüsyonlarını, örneğin suda çözünür tuzlar, asidik solüsyonlar, alkali solüsyonlar, dekstroz-su solüsyonları, izotonik karbonhidrat solüsyonları ve siklodekstrin katılma komplekslerini içerir.

Mevcut buluş ayrıca bir farmasötik bileşimin yapımına yönelik olarak buluş konusu bileşiklerden herhangi birinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile karıştırılmasını içeren bir yöntemi kapsar. Bunların yanı sıra mevcut buluş, buluş konusu bileşiklerden herhangi birinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile karıştırılması yoluyla üretilen farmasötik bileşimleri kapsar.

POLİMORFLAR VE SOLVATLAR

Buluş konusu bileşikler ayrıca bir veya daha fazla polimorfa veya amorf kristalin forma sahip olabilir ve bunların da buluşun kapsamına girmesi amaçlanır. Bunların yanı sıra bileşikler, mesela suyla (yani hidratlar) veya mutat organik solventlerle birlikte solvatları oluşturabilir. Burada kullanılan "solvat" terimi, buluş konusu bileşiklerin bir veya daha fazla solvent molekülü ile fiziksel olarak birleşmesini ifade eder. Bu fiziksel birleşme, hidrojen bağları da dahil olmak üzere iyonik ve kovalent bağların çeşitli derecelerini içerir.

Mesela belirli durumlarda, kristalin katının kristal kafesine bir veya daha fazla solvent molekülünün dahil olması halinde solvat izole edilebilecek niteliktedir. "Solvat" terimi, hem solüsyon fazını hem de izole edilebilir solvatları kapsar. Uygun solvatların sınırlayıcı olmayan örnekleri etanolatlar, metanolatlar ve benzerlerini içerir.

Buluş konusu bileşiklerin polimorflarının ve solvatlarının da mevcut buluşun kapsamına girmesi amaçlanır. Dolayısıyla, buluş konusu tedavi yöntemlerinde "uygulamak/vermek" terimi, burada açıklanan bir sendromun, bozukluğun veya hastalığın buluş konusu bileşiklerle veya bunların bir polimorfu veya solvatıyla tedavi edilmesine, iyileştirilmesine veya önlenmesine yönelik yolları kapsar ve bunların da aksi spesifik olarak belirtilmedikçe buluşun kapsamına girdiği açıktır.

Başka bir yapılanmada buluş, bir ilaç olarak kullanılmaya yönelik Formül **I** ile açıklanan bir bileşik ile ilgilidir.

Başka bir yapılanmada buluş, Formül **I** ile açıklanan bir bileşiğin, yüksek veya anormal RORγt aktivitesi ile ilişkilendirilen bir hastalığın tedavisine yönelik bir ilacın hazırlanmasında kullanımı ile ilgilidir.

Ayrıca, mevcut buluşun kapsamı itibarıyla, özellikle bir Formül **I** bileşiği ile bağlantılı olarak belirtilen herhangi bir öğenin, bahsedilen öğenin doğal yoldan meydana gelen veya sentetik olarak üretilen tüm izotoplarını ve izotopik karışımlarını doğal bollukta veya izotopik olarak zenginleştirilmiş bir formda kapsaması amaçlanır. Örneğin hidrojene yönelik bir referans, kapsamı dahilinde ^{1}H, ^{2}H (D) ve ^{3}H (T) içerir. Benzer bir şekilde, karbon ve oksijene yönelik referanslar sırasıyla ^{12}C, ^{13}C ve ^{14}C ve ^{16}O ve ^{18}O izotoplarını kapsar. Bu izotoplar radyoaktif olabilir veya radyoaktif olmayabilir. Radyoaktif işaretli Formül **I** bileşikleri, ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br ve ^{82}Br'den oluşan gruptan seçilen bir radyoaktif izotop içerebilir. Radyoaktif izotop tercihen ^{3}H, ^{11}C ve ^{18}F'den oluşan gruptan seçilir.

Buluş konusu bazı bileşikler atropizomer formunda bulunabilir. Atropizomerler, dönmeye yönelik sterik gerilim bariyerinin konformerlerin izolasyonunu sağlayacak düzeyde yüksek olduğu tekli bağlar etrafında engellenmiş dönmeden kaynaklanan stereoizomerlerdir. Tüm bu konformerlerin ve bunların karışımlarının mevcut buluşun kapsamına girdiği anlaşılmalıdır.

Buluş konusu bileşikler en az bir stereojenik merkeze sahip olmaları durumunda enansiyomerler veya diastereomerler halinde bulunabilir. Bu tip izomerlerin ve bunların karışımlarının da mevcut buluşun kapsamına girdiği anlaşılmalıdır.

Buluş konusu bileşiklerin hazırlanmasına yönelik proseslerin sonucunda stereoizomer karışımlarının elde edilmesi halinde, bu izomerler preparatif kromatografi gibi konvansiyonel

tekniklerle ayrılabilir. Bileşikler rasemik formda hazırlanabilir ya da enansiyomere spesifik sentez veya ayrıştırma yoluyla ayrı enansiyomerler elde edilebilir. Bileşikler, mesela (-)-di-p-tolüoil-D-tartarik asit ve/veya (+)-di-p-tolüoil-L-tartarik asit gibi optik olarak aktif bir asitle tuz oluşumu üzerinden diastereomer çiftlerinin elde edilmesi ve akabinde serbest bazın fraksiyonel kristalizasyonu ve rejenerasyonu gibi standart tekniklerle enansiyomer bileşenlerine ayrıştırılabilir. Bileşikler, diastereomerik esterlerin veya amitlerin oluşturulması ve akabinde kiral yardımcıların kromatografi ile ayrılması ve uzaklaştırılması yoluyla da ayrıştırılabilir. Alternatif olarak bileşikler bir kiral HPLC kolonuyla ayrıştırılabilir.

Buluş konusu bileşiklerin hazırlanmasına yönelik herhangi bir proseste ilgili molekül üzerinde bulunan duyarlı veya reaktif grupların korunması gerekebilir ve/veya arzu edilebilir. Bu işlem mesela konvansiyonel koruyucu gruplar ile gerçekleştirilebilir (bkz. Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 ve T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991). Koruyucu gruplar ilgili teknikte bilinen yöntemlere göre uygun bir adımda uzaklaştırılabilir.

KISALTMALAR

Burada ve başvuru boyunca aşağıdaki kısaltmalar kullanılabilir:

Ac	asetil
APCI	atmosfer basıncında kimyasal iyonizasyon
br	geniş
Bu	bütil
Cy	sikloheksil
d	ikili
dba	dibenzilidenaseton

DABCO	1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan
DAST	dietilaminosülfür triflorür
DCM	diklorometan
DIPEA	*N*,*N*-diizopropiletilamin (Hünigs bazı)
DMA	dimetilasetamid
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DME	etilen glikol dimetil eter
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
DMSO	dimetil sülfoksit
dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil) ferrosen
EDC·HCl	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür
ESI	elektrosprey iyonizasyonu
Et	etil
Et_2O	dietil eter
EtOAc	etil asetat
FCC	flaş kolon kromatografisi
sa	saat
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronyum heksaflorofosfat
HOBt	1-hidroksibenzotriazol
HPLC	yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
Hz	Hertz
IBX	2-iyodoksibenzoik asit
Lawesson Reaktifi	2,4-bis(4-metoksifenil)-2,4-ditiokso-1,3,2,4-ditiadifosfetan
LDA	lityum diizopropil amid
m	çoklu
M	molar (mol/litre)
Me	metil
min	dakika
Ms	metan sülfonil
MS	kütle spektrometrisi
MTBE	metil *tert*-bütil eter
NBS	*N*-bromosüksinimid
NMR	nükleer manyetik rezonans
PE	petrol eteri

Ph	fenil
pin	pinakolato
Piv	pivaloil (Me_3CO)
ppm	milyonda kısım
psi	libre/inç^2
q	dörtlü
rt	oda sıcaklığı
s	tekli
SEM	2-(trimetilsilil)etoksimetil
t	üçlü
TBAF	tetrabütilamonyum florür
TBAI	tetrabütilamonyum iyodür
TEA	trietilamin
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oksidanil
Tf	triflorometansülfonil
TFAA	trifloroasetik asit anhidrür
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince tabaka kromatografisi
TMS	trimetilsilil
Ts	*p*-tolüensülfonil

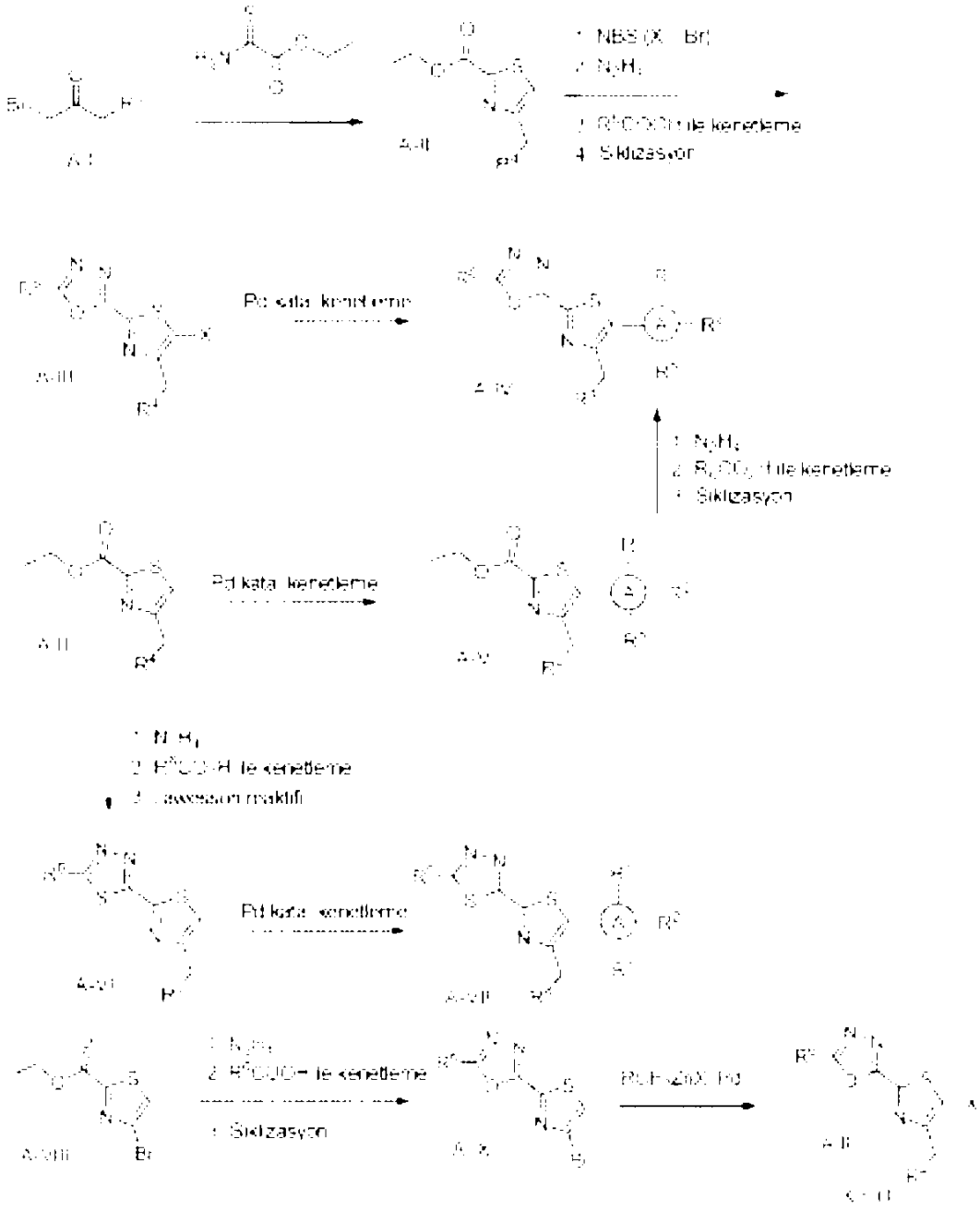
GENEL ŞEMALAR

Buluş konusu bileşikler, aşağıdaki I ila XII numaralı Şemalarda tarif edilen prosedürler de dahil olmak üzere ilgili alanda bilinen yöntemlerin bir kombinasyonuyla hazırlanabilir. Aşağıdaki reaksiyon şemalarının sadece buluşun örneklerini temsil etmesi ve buluşu herhangi bir şekilde sınırlandırmaması amaçlanır.

Şema I, buluş konusu [1,3,4]-oksadiazoller ve [1,3,4]-tiadiazollerin hazırlanışını açıklar. α-Bromlu ketonlar (**A-I**) WO2013/178362'de tarif edildiği üzere tiazol ara ürünlerini (**A-II**) vermek üzere etil 2-amino-2-tioksoasetat ile siklizasyona tabi tutulabilir. Akabinde hidrazin ile muamele ve sonrasında karboksilik asitler R^6COOH ile kenetleme ve

örneğin TsCl veya Tf_2O ile siklizasyon sonucunda [1,3,4]-oksadiazol ara ürünleri (**A-III**) (X = H) elde edilir. Bu reaksiyon dizisi alternatif olarak bir bromlu **A-II**'ye uygulanabilir, burada hidrazit oluşumundan önce bir bromlama adımına gerek duyulur. Uygun bir aril halojenür veya aril boronik ester (bir Suzuki prosedürü söz konusu olduğunda) ile Pd katalizli kenetleme reaksiyonu, **A-IV** yapısına sahip bileşikleri verir. Ara ürünler (**A-III**), adım sırasının farklı olduğu alternatif bir yolla hazırlanabilir. **A-VIII** gibi ara ürünlerin hidrazin ile reaksiyonu ve akabinde karboksilik asit R^6COOH ile kenetlenmesi ve örneğin TsCl ile siklizasyonu, [1,3,4]-oksadiazol ara ürünlerini (**A-IX**) verir. Akabinde uygun bir alkil çinko reaktifiyle gerçekleştirilen paladyum katalizli kenetleme reaksiyonu ara ürünleri (**A-III**) verir. Alternatif bir yolda adımların sırası farklıdır, burada ara ürünler (**A-II**) uygun bir aril halojenür ile bir paladyum katalizli kenetleme reaksiyonuna sokulur. Ardından yukarıda tarif edildiği üzere hidrazin muamelesi, R^6COOH ile kenetleme ve siklizasyon sonucunda ara ürünler (**A-IV**) elde edilir. [1,3,4]-Tiadiazoller benzer bir şekilde hazırlanabilir. Ara ürünlerin (**A-II**) hidrazin ile reaksiyonu ve akabinde karboksilik asit R^6COOH ile kenetlenmesi ve yüksek sıcaklıkta Lawesson reaktifi ile muamele edilmesi sonucunda [1,3,4]-tiadiazoller (**A-VI**) elde edilir. Uygun bir aril halojenür ile paladyum katalizli kenetleme reaksiyonu, **A-VII** yapısına sahip bileşikleri verir.

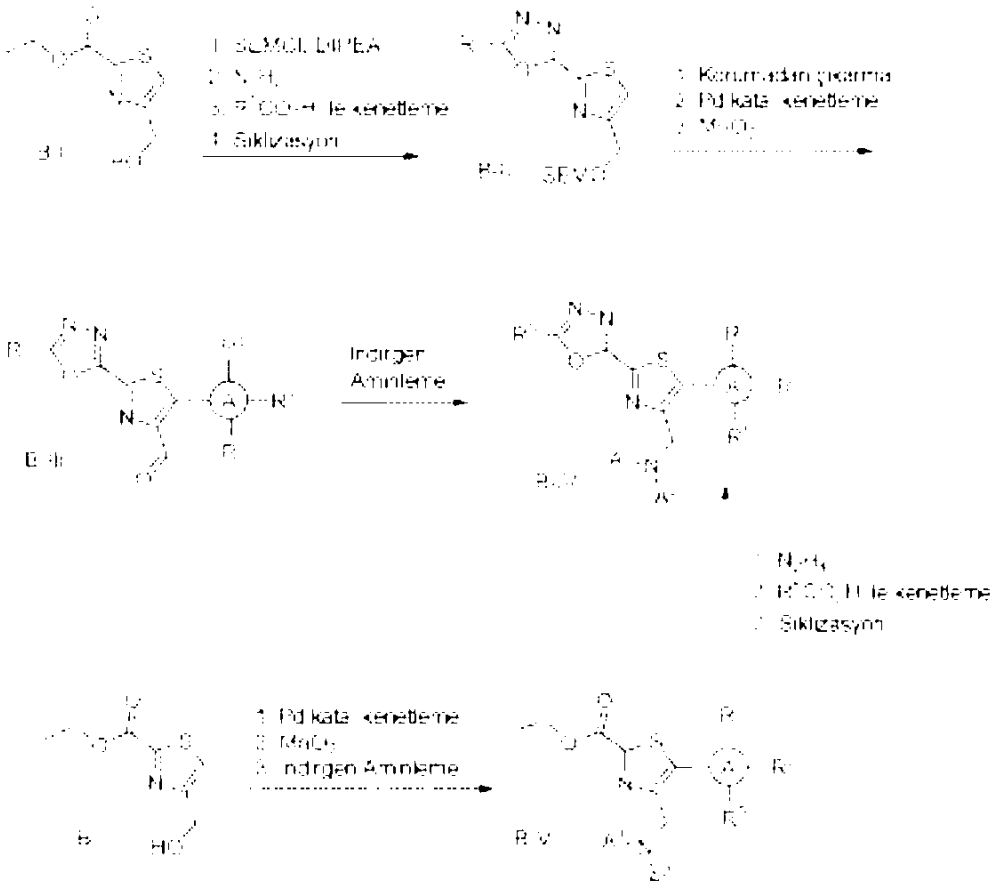
Şema I



Şema **II**, R^4 sübstitüenti olarak bir amin grubu NA^1A^2 içeren buluş konusu [1,3,4]-oksadiazollerin hazırlanışını gösterir. 1-Bromo-3-hidroksipropan-2-on, tiazol ara ürününü (**B-I**) vermek üzere etil 2-amino-2-tioksoasetat ile siklizasyona tabi tutulabilir. SEMCl ile koruma ve akabinde asil hidrazit oluşumu, R^6COOH ile kenetleme ve örneğin TsCl ile siklizasyon sonucunda ara ürünler (**B-II**) elde edilir. Korumanın HCl ile kaldırılması ve akabinde uygun bir aril halojenür ile paladyum

katalizli kenetleme ve örneğin MnO_2 ile seçici yükseltgeme, aldehit ara ürünlerini (**B-III**) verir. İndirgen aminleme sonucunda **B-IV** yapısına sahip bileşikler elde edilir. Alternatif olarak, **B-I** ilk önce bir dizi paladyum katalizli kenetleme, MnO_2 ile yükseltgeme ve indirgen aminleme reaksiyonuyla **B-V**'e dönüştürülebilir. **B-IV** yapısına sahip bileşikler, **B-II**'nin hazırlanışında tarif edildiği üzere esterden oksadiazole kadar aynı üç adımın uygulanması yoluyla **B-V**'ten elde edilebilir.

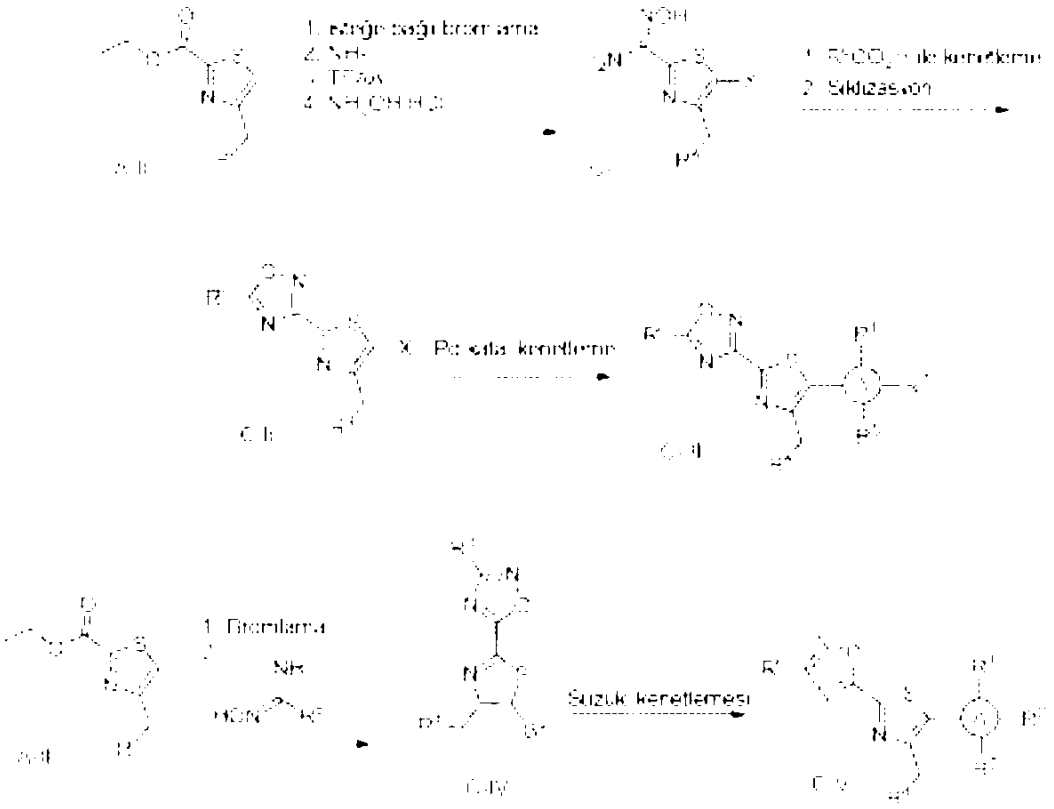
Şema II



Buluş konusu [1,2,4]-oksadiazoller Şema III'te gösterildiği gibi hazırlanabilir. Tiazol ester ara ürünleri (**A-II**) sırasıyla ester amonolizi, TFAA ile dehidrasyon ve hidroksilamin ile amidoksim oluşumu üzerinden **C-I**'e dönüştürülebilir. Reaksiyon dizisi, X = Br koşulunu sağlayan ara ürünler (**C-I**) söz konusu olduğunda bir bromlama adımıyla başlar. **C-I**'in R^6COOH ile asillenmesi ve akabinde siklizasyon

sonucunda [1,2,4]-oksadiazol ara ürünleri (**C-II**) elde edilir. Uygun aril halojenürler veya aril boronik asitler veya esterler ile paladyum katalizli kenetleme sonucunda **C-III** yapısına sahip bileşikler elde edilir. Bromlu tiazol ara ürünlerinin (**A-II**) bir R^6-sübstitüe amidoksim ile muamele edilmesi sonucunda 5. pozisyonda bir R^6 sübstitüentine sahip [1,2,4]-oksadiazol ara ürünleri (**C-IV**) oluşur. Uygun bir aril boronik asit veya ester ile Suzuki kenetlenme reaksiyonu, **C-V** yapısına sahip bileşikleri verir.

Şema III

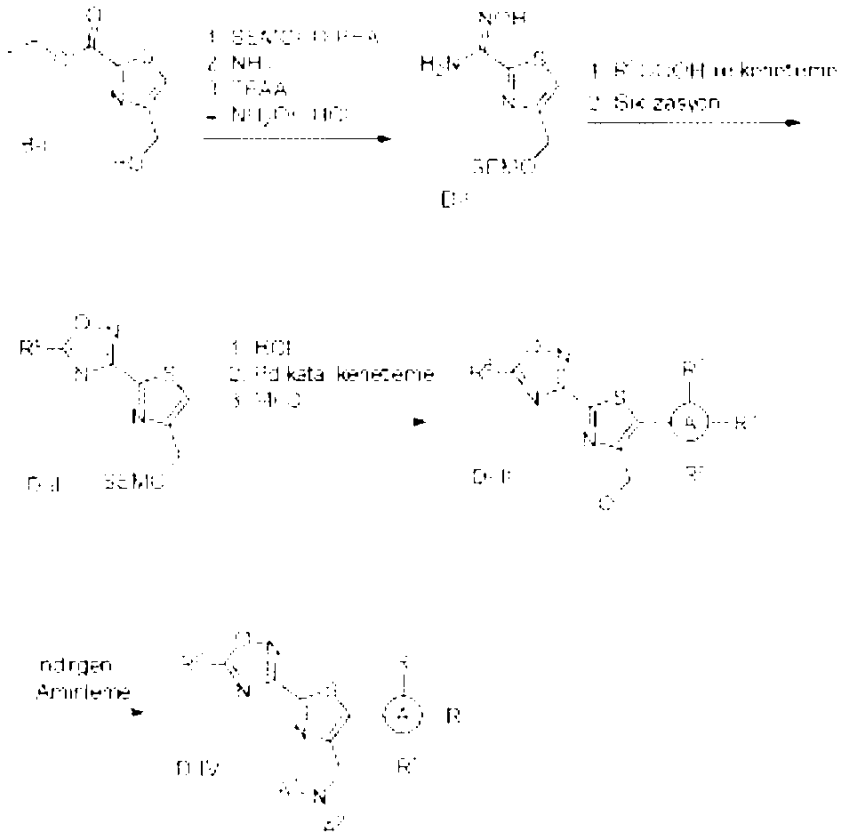


X = H, Br

Şema IV, R^4 sübstitüenti olarak bir amin grubu NA^1A^2 içeren buluş konusu [1,2,4]-oksadiazollerin hazırlanışını gösterir. **B-I**, SEMCl ile korunur ve akabinde amonoliz, TFAA ile dehidrasyon ve hidroksilamin ile amidoksim oluşumu sonucunda **D-I** elde edilir. R^6COOH ile asilleme ve siklizasyon sonucunda elde edilen ara ürünler (**D-II**) korumadan çıkarılır, bir paladyum katalizörü kullanılarak uygun bir aril halojenür ile kenetlenir ve aldehit ara ürünlerini (**D-III**) vermek üzere

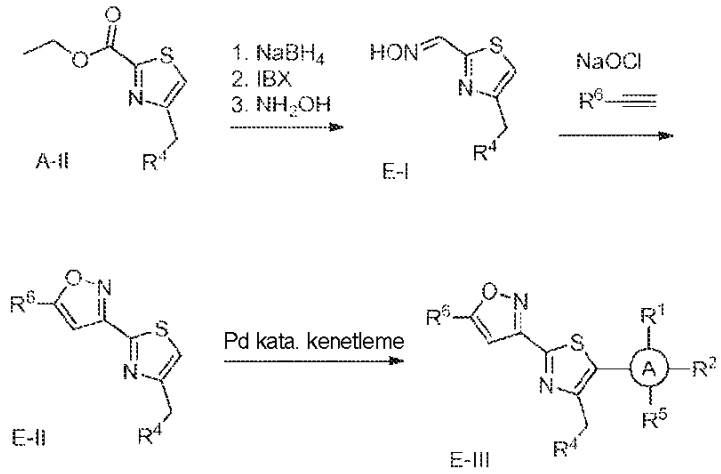
örneğin MnO_2 ile yükseltgenir. İndirgen aminleme sonucunda **D-IV** yapısına sahip bileşikler elde edilir.

Şema IV



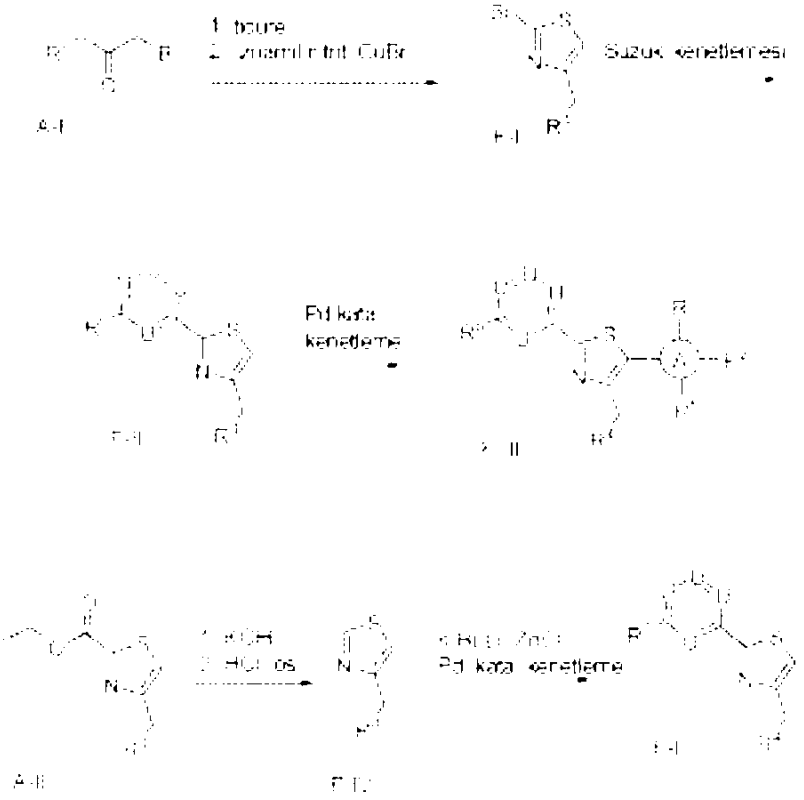
Buluş konusu izoksazollerin hazırlanışı Şema V'te gösterilir. Ara ürünler (**A-II**) $NaBH_4$ ile indirgenerek alkollere dönüştürülebilir. IBX ile yükseltgeme ve elde edilen aldehitin hidroksilamin ile muamelesi oksim ara ürünlerini (**E-I**) verir. Nitril oksit oluşumu ve bir R^6 sübstitüe alkin ile [3+2] siklo-katılım sonucunda izoksazoller (**E-II**) elde edilir. Uygun bir aril halojenür ile paladyum katalizli kenetleme reaksiyonu **E-III** yapısına sahip bileşikleri verir.

Şema V



Şema VI, buluş konusu 6 üyeli aril ve heteroaril halkalarının sentezini açıklar. Bromoketonların (**A-I**) tioüre ile siklizasyona tabi tutulması sonucunda oluşan aminotiazol ara ürünleri örneğin izoamilnitrit ve CuBr ile Sandmeyer reaksiyonuna sokulur ve böylece bromotiazol ara ürünleri (**F-I**) elde edilir. Uygun bir aril/heteroaril (U = CH veya N) boronik asit veya ester ile Suzuki reaksiyonlarından elde edilen ara ürünler (**F-II**), uygun bir aril halojenür ile ikinci bir paladyum katalizli reaksiyona sokularak **F-III** yapısına sahip bileşikler elde edilir. Alternatif bir yolda ara ürünler (**A-II**) KOH ile sabunlaştırılır. HCl ile nötrleştirmeden sonra elde edilen karboksilik asitlerin oda sıcaklığında karboksil grubundan arındırılmasıyla ortaya çıkan ara ürünler (**F-IV**) *n*-BuLi/$ZnCl_2$ ile metallenir ve akabinde ara ürünleri (**F-II**) vermek üzere paladyum katalizli kenetleme reaksiyonuna sokulur.

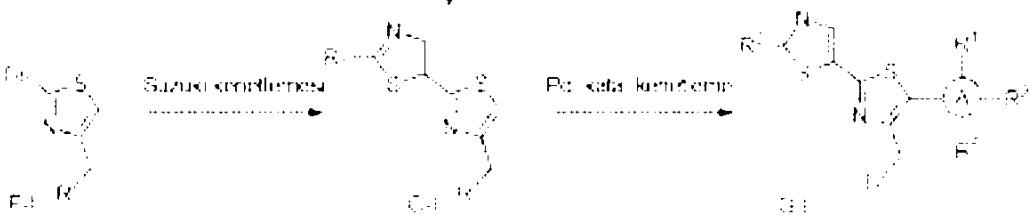
Şema VI



U = N veya CH

Şema VII, buluş konusu tiazol halkalarının sentezini açıklar. Ara ürünler (**F-I**) ile uygun bir aril boronik asit veya ester arasındaki Suzuki reaksiyonu üzerinden elde edilen ara ürünler (**G-I**), uygun bir aril halojenür ile gerçekleştirilen ikinci bir paladyum katalizli reaksiyonda **G-II** yapısına sahip bileşikleri verir.

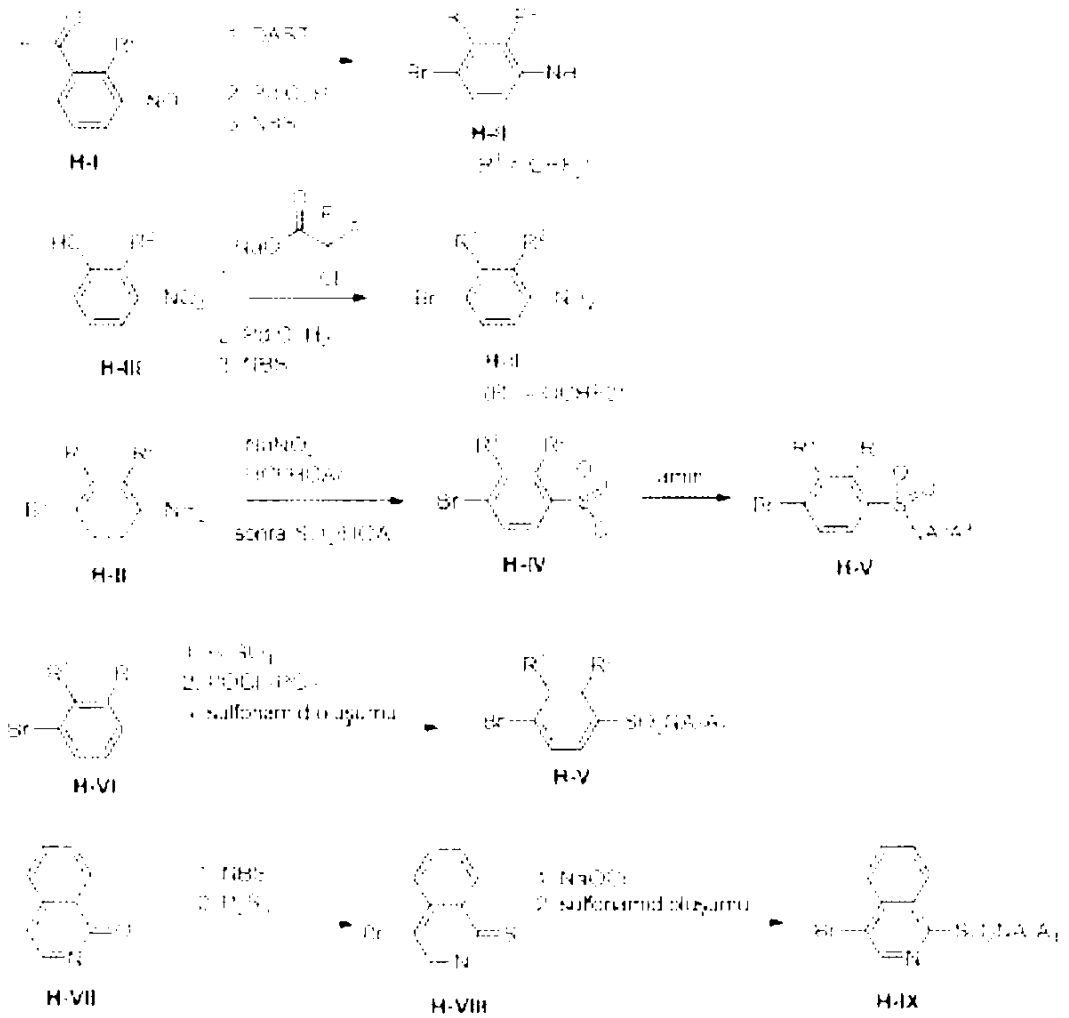
Şema VII



Şema VIII, yukarıdaki paladyum katalizli kenetleme reaksiyonlarında kullanılan sülfonamid içerikli aril bromür ara ürünlerinin sentezini açıklar. Aldehitler (**H-I**), sırasıyla florlama, indirgeme ve bromlama (R^1 = CHF_2) yoluyla **H-II** yapısına sahip anilinlere dönüştürülür. Fenoller (**H-III**)

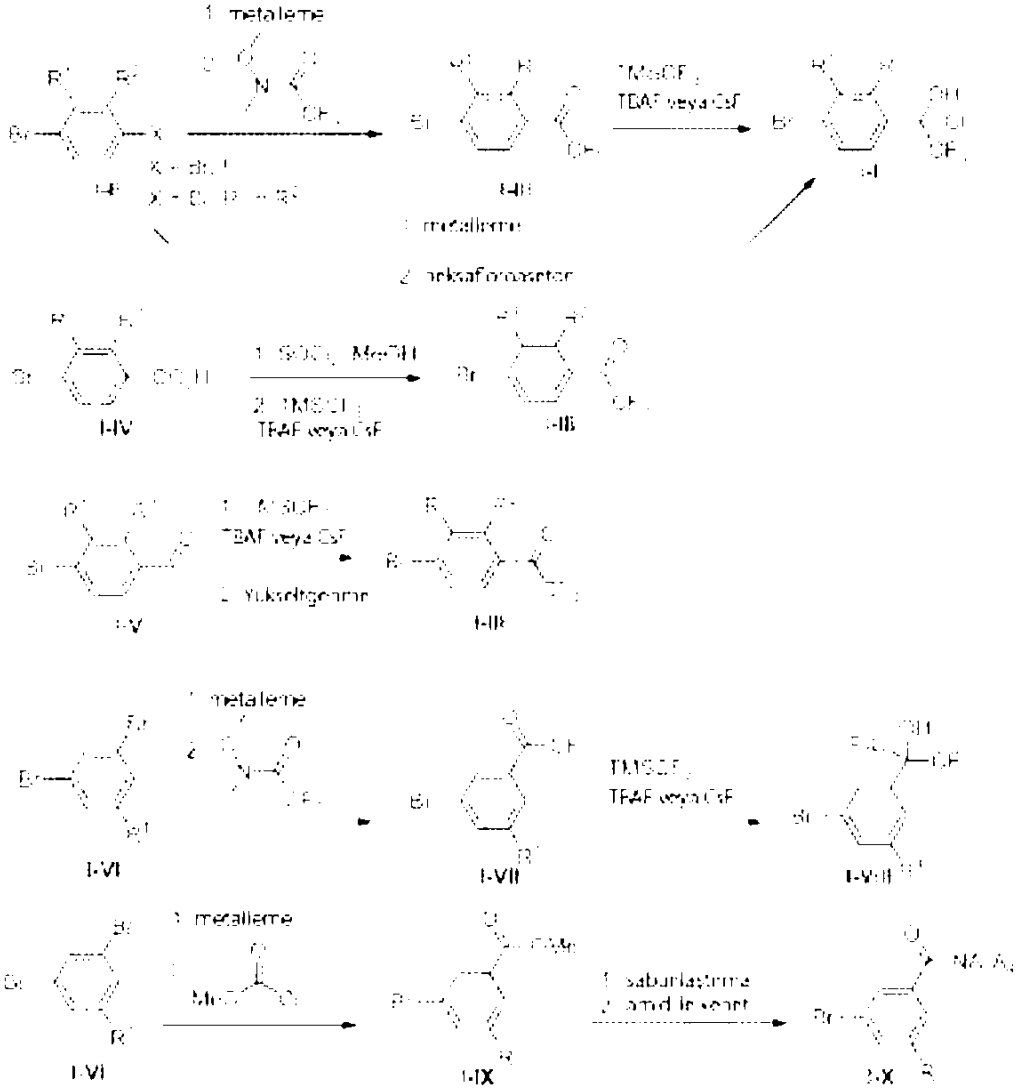
benzer bir dizi adım üzerinden anilinlere (**H-II**) (R^1 = $OCHF_2$) dönüştürülür. Anilinlerin (**H-II**) asit içerisinde sodyum nitrit ve akabinde kükürt dioksit ile muamele edilmesi sonucunda elde edilen sülfonil klorürler (**H-IV**), aril bromür sülfonamid ara ürünlerini (**H-V**) sağlamak üzere aminler ile kenetlenir. Alternatif olarak, bromürlerin (**H-VI**) sülfürik asit ve akabinde klorlayıcı reaktifler $POCl_3$ ve PCl_5 ile muamele edilmesi sonucunda elde edilen sülfonil klorürler, aril bromür sülfonamid ara ürünlerini (**H-V**) vermek üzere aminler ile kenetlenir. İzokinolin-1(2*H*)-on (**H-VII**) ilk önce bromlanır ve akabinde 4-bromoizokinolin-1(8*H*)-tionu (**H-VIII**) vermek üzere P_2S_5 ile muamele edilir. Akabinde yükseltgeme ve sülfonamid oluşumu sonucunda bromür (**H-IX**) elde edilir.

Şema VIII



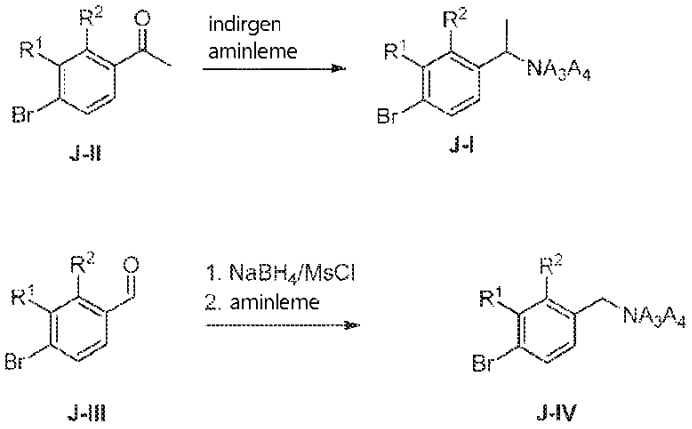
Yukarıdaki paladyum katalizli kenetleme reaksiyonlarında kullanılan bromo-aril türevlerinin (**I-I**, **I-VIII** ve **I-X**) hazırlanışı Şema IX'da gösterilir. Metalleme reaksiyonları, örneğin *n*-bütil-lityum ile lityumlama veya izopropil magnezyum klorür ile Grignard oluşumu için reaktan olarak 1,4-Dibromo- veya 1-bromo-4-iyodo-aromatikler (**I-II**) kullanılabilir. 1,4-Dibromo aromatiklerin özdeş sübstitüentlere (R^1 ve R^2) sahip olması gerekir. Metallenmiş türler, 1-bromo-4-trifloroasetil türevlerini (**I-III**) vermek üzere 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metilasetamid ile reaksiyona girebilir. Trifluorometil alkoller (**I-I**), ara ürünlerin (**I-III**) ile $TMSCF_3$'ün bir florür kaynağının varlığında reaksiyona sokulması yoluyla veya bir alkil Grignard reaktifi ile reaksiyona sokulması yoluyla oluşturulabilir. Metallenmiş türler alternatif olarak doğrudan heksafloroizopropil alkolleri (**I-I**) oluşturmak üzere heksafloroakton ile reaksiyona sokulabilir. Ara ürünler (**I-III**) ayrıca 1-bromo-4-alkoksikarbonil aromatiklerin (**I-IV**) esterleştirmeye ve akabinde bir florür kaynağının varlığında $TMSCF_3$ ile reaksiyona tabi tutulması yoluyla üretilebilir. Ara ürünler (**I-III**) alternatif olarak 1-bromo-4-formil aromatiklerin (**I-V**) bir florür kaynağının varlığında $TMSCF_3$ ile reaksiyona ve akabinde yükseltgemeye tabi tutulması yoluyla üretilebilir. Trifluorometil alkoller (**I-VIII**), ara ürünlerin (**I-VII**) bir florür kaynağının varlığında $TMSCF_3$ ile reaksiyona sokulması yoluyla üretilebilir. 1,3-Dibromoaril türevleri (**I-VI**) örneğin *n*-bütil-lityum ile lityumlama yoluyla metallenebilir ve akabinde 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metilasetamid ile reaksiyon sonucunda 1-bromo-3-trifloroasetil türevleri (**I-VII**) elde edilir. 1,3-Dibromoaril türevleri (**I-VI**) örneğin *n*-bütil-lityum ile lityumlama yoluyla metallemeye ve akabinde metil esteri (**I-IX**) vermek üzere metil kloroformat ile reaksiyona tabi tutulabilir. Sonrasında sabunlaştırma ve amid bağı oluşumu sonucunda amidler (**I-X**) elde edilir.

Şema IX



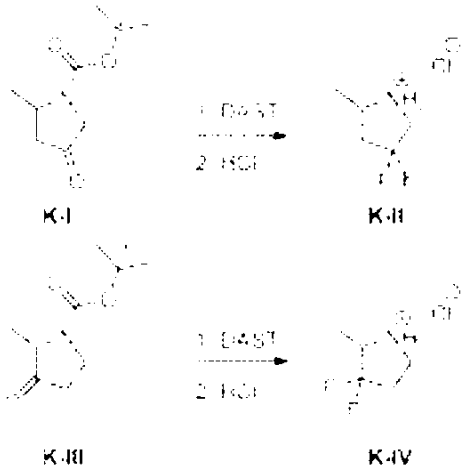
Şema X, bromo-aril türevlerinin (**J-I** ve **J-IV**) sentezini açıklar. Metil ketonların (**J-II**) $NaHB(OAc)_3$ gibi bir indirgen maddenin varlığında aminler ile muamele edilmesi sonucunda aril bromürler (**J-I**) elde edilir. Alternatif olarak, benzaldehitler (**J-III**) sodyum borohidrür ile indirgenebilir ve akabinde metansülfonatlara dönüştürülebilir ve aminler ile muamele sonucunda ara ürünler (**J-IV**) elde edilebilir.

Şema X



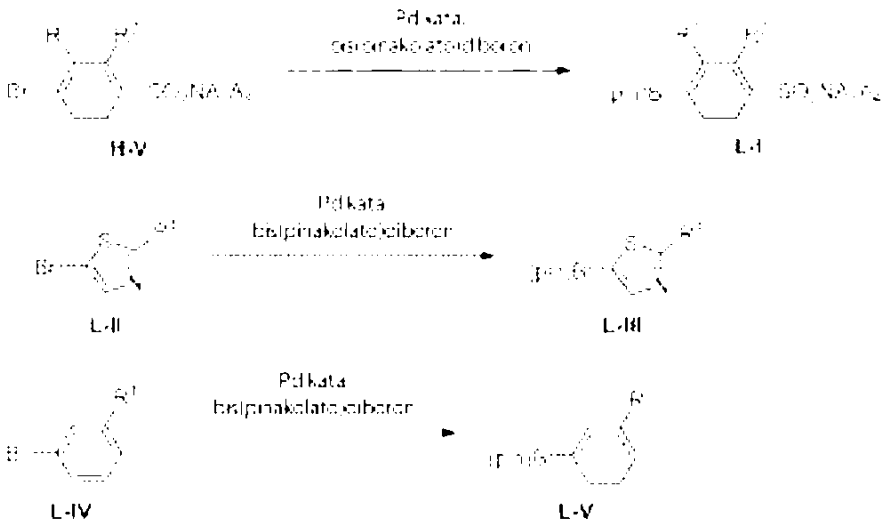
Şema XI, amid yapımına yönelik yukarıdaki reaksiyonlarda kullanılan bazı amin ara ürünlerinin sentezini açıklar. Bileşiklerin (**K-I** ve **K-III**) DAST ile muamele edilmesi ve akabinde *tert*-bütoksikarbonil gruplarının HCl ile uzaklaştırılması sonucunda hidroklorür tuzu formunda florlu aminler (**K-II** ve **K-IV**) elde edilir.

Şema XI



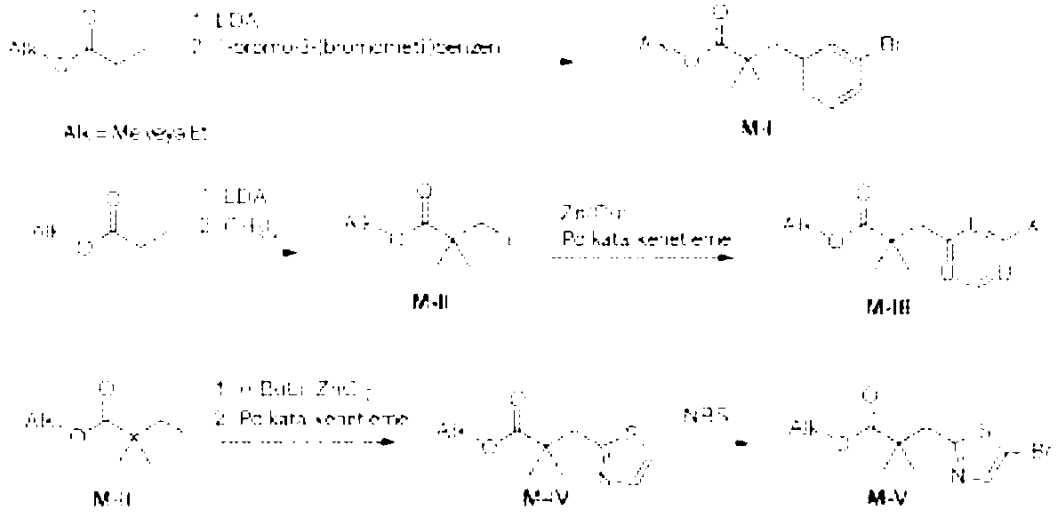
Şema XII, yukarıdaki tiazol arilleme ve heteroarilleme reaksiyonlarında kullanılan boronik esterlerin (**L-I**, **L-III** ve **L-V**) sentezini açıklar. Bileşiklerin (**H-V**, **L-II** ve **L-IV**) bis(pinakolato)diboron varlığında $Pd(dppf)Cl_2$ gibi paladyum reaktifleri ile muamele edilmesi sonucunda boronik esterler (**L-I**, **L-III** ve **L-V**) elde edilir.

Şema XII



Şema XIII, aril ve heteroaril halojenürlerin (**M-I**, **M-III** ve **M-V**) hazırlanışını gösterir. İzobütirat esterler LDA gibi bir reaktif ile deprotone edilebilir ve akabinde **M-I** yapısına sahip bileşikleri vermek üzere bir benzil bromür ile veya **M-II** yapısına sahip bileşikleri vermek üzere diiyodometan ile reaksiyona sokulabilir. Sonrasında **M-II**'den üretilen karşılık gelen çinko reaktifinin paladyum aracılığında simetrik heteroaril dihalojenürler ile kenetlenmesi (burada X = Cl veya Br olabilir ve U = N veya CH'dir), **M-III** general yapısına sahip bileşikleri verir. **M-II**'nin *n*-BuLi ile lityumlanması ve akabinde paladyum aracılığında 2-bromotiazol ile kenetlenmesi soncunda **M-IV** yapısına sahip bileşikler elde edilir. Sonrasında NBS ile bromlama, **M-V** yapısına sahip bileşikleri verir.

Şema XIII

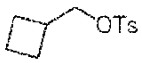


ÖRNEKLER

Buluş konusu bileşikler ilgili alanın uzmanlarınca bilinen yöntemlerle hazırlanabilir. Aşağıdaki örneklerin sadece buluşun örneklerini temsil etmesi ve buluşu herhangi bir şekilde sınırlandırmaması amaçlanır.

Ara Ürün 1: Adım a

Siklobütilmetil-4-metilbenzensülfonat



DCM (15 mL) içindeki siklobütilmetanol (1.00 g, 11.6 mmol) ve piridin (1.4 mL) solüsyonuna 0°C'de yavaşça TsCl (2.44 g, 12.8 mol) ilave edilmiştir. Solüsyon 20°C'ye ısıtılmıştır ve bu sıcaklıkta 3 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon su (50 mL) içerisine boşaltılmıştır ve DCM (50 mL x 2) ile özütlenmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

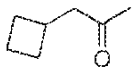
Ara Ürün 1: Adım b

2-Siklobütilasetonitril

DMSO (1000 mL) içindeki siklobütilmetil 4-metilbenzensülfonat (108 g, 450 mmol, Ara Ürün 1, adım a) solüsyonuna NaCN (33.1 g, 675 mmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Karışım su (2000 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (1000 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere damıtılmıştır.

Ara Ürün 1: Adım c

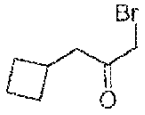
1-Siklobütilpropan-2-on



Dietil eter (10 mL) içindeki 2-siklobütilasetonitril (1.00 g, 10.5 mmol, Ara Ürün 1, adım b) solüsyonuna 0°C'de N_2 atmosferi altında yavaşça metilmagnezyum iyodür (10.5 mL, dietileter içinde 3 M) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım buz (10 g) içerisine boşaltılmıştır ve buraya 1 M sulu HCl ilave edilmiştir. Karışım dietileter (15 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 1: Adım d

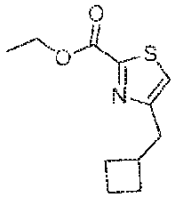
1-Bromo-3-siklobütilpropan-2-on



MeOH (25 mL) içindeki 1-siklobütilpropan-2-on (2.40 g, 21.4 mmol, Ara Ürün 1, adım c) solüsyonuna 0°C'de damlalar halinde Br_2 (0.88 mL, 17 mmol) ilave edilmiştir ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım EtOAc (30 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 1

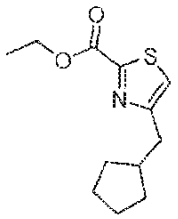
Etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat



EtOH (40 mL) içindeki 1-bromo-3-siklobütilpropan-2-on (3.93 g, 20.7 mmol, Ara Ürün 1, adım d) solüsyonuna etil 2-amino-2-tioksoasetat (3.30 g, 24.8 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 85°C'de 3 sa karıştırılmıştır. Elde edilen karışım su içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (50 mL x 2) ile özütlenmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 50/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 1/1

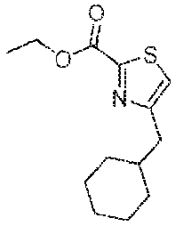
Etil 4-(siklopentilmetil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 1-siklopentilpropan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/2

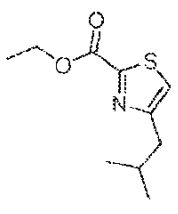
Etil 4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 1-sikloheksilpropan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/3

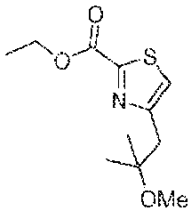
Etil 4-izobütiltiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 4-metilpentan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/4

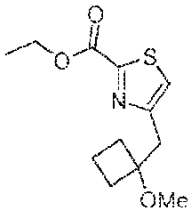
Etil 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 4-metoksi-4-metilpentan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/5

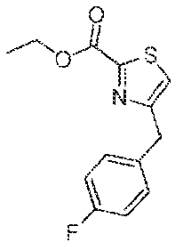
Etil 4-((1-metoksisiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 1-(1-metoksisiklobütil)propan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/6

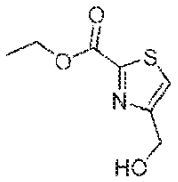
Etil 4-(4-florobenzil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 1-(4-florofenil)propan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/7

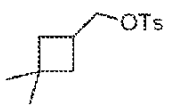
Etil 4-(hidroksimetil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda 1-bromo-3-siklobütilpropan-2-on yerine 1-bromo-3-hidroksipropan-2-on kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/8: Adım a

(3,3-Dimetilsiklobütil)metil-4-metilbenzensülfonat

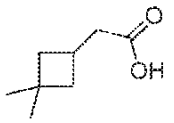


THF (5 mL) içinde buzla soğutulmuş 3,3-dimetilsiklobütankarboksilik asit (1.83 g, 14.3 mmol) solüsyonuna, THF içinde boran solüsyonu (1.0 M, 43.0 mL, 42.9 mmol) ilave edilmiştir ve reaksiyon karışımı geri akış altında

6 sa ısıtılmıştır, soğutulmuştur, damlalar halinde MeOH ilave edilerek bastırılmıştır ve bir kalıntı vermek üzere vakum altında konsantre edilmiştir, bu kalıntı DCM (10 mL) içinde çözülmüştür. Akabinde TsCl (3.35 g, 18 mmol) ve DMAP (360 mg, 3.0 mmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Doymuş sulu $NaHCO_3$ ilave edilmiştir ve karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Süzüntü kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 30:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 1/8: Adım b

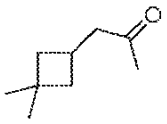
2-(3,3-Dimetilsiklobütil)asetik asit



DMSO (20 mL) içindeki (3,3-dimetilsiklobütil)metil 4-metilbenzensülfonat (1.9 g, 7.1 mmol, Ara Ürün 1/8, adım a), NaCN (0.69 g, 14 mmol) ve TBAI (0.52 g, 1.4 mmol) süspansiyonu gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Karışım konsantre edilmiştir ve kalıntı, H_2O ile seyreltilmiştir ve akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Sulu katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir ara ürün vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir, bu ara ürün sulu NaOH (8 N, 15 mmol) ile muamele edilmiştir ve gece boyunca geri akış altında ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve HCl ilave edilerek pH seviyesi 3'e ayarlanmıştır. Karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir, kurutulmuştur ve başlık bileşiğini bir amber yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 1/8: Adım c

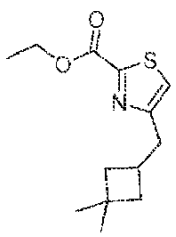
1-(3,3-Dimetilsiklobütil)propan-2-on



MeCN (15 mL) içindeki 2-(3,3-dimetilsiklobütil)asetik asit (320 mg, 2.25 mmol, Ara Ürün 1/8, adım b), *N,O*-dimetilhidroksilamin (280 mg, 4.6 mmol), TEA (700 mg, 6.9 mmol) ve HATU (1.31 g, 3.45 mmol) süspansiyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Su (20 mL) ilave edilmiştir ve sulu katman EtOAc (20 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir, yeniden THF (30 mL) içinde çözülmüştür ve -40°C'ye soğutulmuştur. Metilmagnezyum bromür (Et_2O içinde 3 M, 2.5 mL, 7.5 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 2 sa karıştırılmıştır. Karışım akabinde oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmıştır, doymuş sulu NH_4Cl (30 mL) ile bastırılmıştır ve Et_2O (30 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik özütler tuzlu su ile yıkanmıştır ve başlık bileşiğini bir kahverengi kalıntı olarak vermek üzere 20°C'de kuruyana kadar konsantre edilmiştir, bu kalıntı bir sonraki adımda doğrudan kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/8

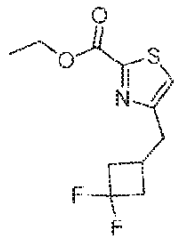
Etil 4-((3,3-dimetilsiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 1-siklobütilpropan-2-on yerine 1-(3,3-dimetilsiklobütil)propan-2-on (Ara Ürün 1/8, adım c) kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/9

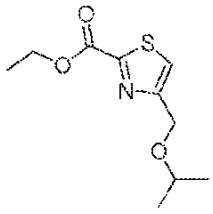
Etil 4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 1/8'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 3,3-dimetilsiklobütankarboksilik asit yerine 3,3-diflorosiklobütankarboksilik asit kullanılmıştır.

Ara Ürün 1/10

Etil 4-(izopropoksimetil)tiazol-2-karboksilat

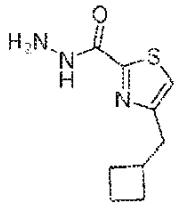


İzopropanol (40 mL) içindeki 1,3-dibromopropan-2-on (10.0 g, 46.3 mmol) solüsyonuna etil 2-amino-2-tioksoasetat (6.8 g, 50 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 80°C'de 3 gün karıştırılmıştır, H_2O ile seyreltilmiştir ve EtOAc (x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile

yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 3:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2: Adım a

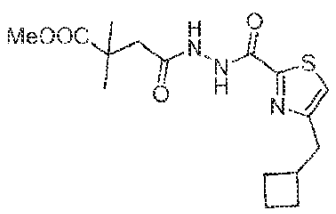
4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-karbohidrazit



EtOH (20 mL) içindeki etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat (1.65 g, 7.40 mmol, Ara Ürün 1) karışımına hidrazin hidrat (4.2 mL) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 3 sa karıştırılmıştır. Karışım buzlu su (50 mL) içerisine boşaltılmıştır ve bir çökelti oluşmuştur. Çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır ve bir kalıntı vermek üzere vakum altında kurutulmuştur, bu kalıntı başlık bileşiğini vermek üzere DCM ve PE içinde yeniden kristallendirilmiştir.

Ara Ürün 2: Adım b

Metil 4-(2-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat

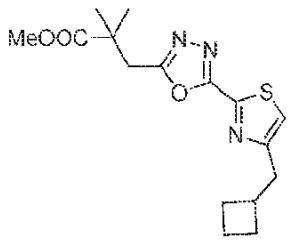


DCM (10 mL) içindeki 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (750 mg, 4.69 mmol) solüsyonuna 0°C'de $SOCl_2$ (0.9 mL, 9 mmol)

ve akabinde 3 damla DMF ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmıştır ve bu sıcaklıkta 4 sa karıştırılmıştır. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır ve kalıntı yeni damıtılmış DCM (2 mL) içinde çözülmüştür. Yukarıdaki solüsyon, DCM (15 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbohidrazit (1.10 g, 4.86 mmol, Ara Ürün 2, adım a) ve TEA (1.0 mL, 7.2 mmol) solüsyonuna 0°C'de azot atmosferi altında damlalar halinde ilave edilmiştir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon H_2O (10 mL) ile bastırılmıştır ve DCM (30 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar H_2O (30 mL) ve tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere DCM ve PE içinde yeniden kristallendirilmiştir.

Ara Ürün 2

Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



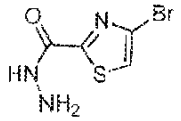
susuz DCM (15 mL) içindeki metil 4-(2-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat (1.27 g, 3.60 mmol, Ara Ürün 2, adım b) ve piridin (0.90 mL, 11 mmol) karışımına -10°C'de azot atmosferi altında damlalar halinde Tf_2O (1.25 mL, 7.2 mmol) ilave edilmiştir. Karışım -10°C'de 1 sa, 0°C'de 1 sa ve akabinde oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Karışım kuruyana kadar

konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2 için alternatif sentez:

Ara Ürün 2: Adım aa

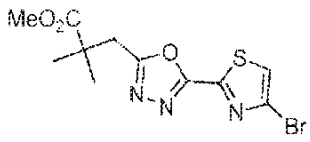
4-Bromotiazol-2-karbohidrazit



Susuz EtOH (4.5 L) içindeki etil 4-bromotiazol-2-karboksilat (900 g, 3.81 mol) solüsyonuna 15-25°C'de bir saat boyunca bir atıl azot atmosferi altında damlalar halinde hidrazin hidrat (305 g, su içinde kütlece %80, 7.62 mol) ilave edilmiştir ve reaksiyon solüsyonu 15-25°C'de 12 sa daha karıştırılmıştır. Ham reaksiyon karışımı filtrelenmiştir ve filtre keki susuz EtOH (1 L) ile yıkanmıştır. Filtre keki toplanmıştır ve başlık bileşiğini bir açık sarı katı olarak vermek üzere oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Ara Ürün 2: Adım bb

Metil-3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat

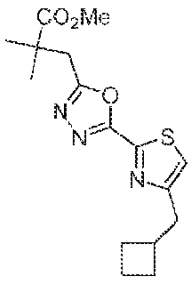


Bir şişeye EDC•HCl (1100 g, 5.73 mol) ve DMF (5 L) yüklenmiştir. Akabinde sırasıyla HOBt (77.4 g, 0.57 mol), 4-bromotiazol-2-karbohidrazit (1272 g, 5.73 mol, Ara Ürün 2,

adım aa) ve DIPEA (2217 g, 17.18 mol) ilave edilmiştir. DMF (1.3 L) içindeki 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (1100 g, 6.87 mol) solüsyonu 5-25°C'de 40 dakika boyunca damlalar halinde ilave edilmiştir. Elde edilen solüsyon 25-37.5°C'de karıştırılmıştır ve HPLC ile izlenmiştir. 4-Bromotiazol-2-karbohidrazit tamamen tükendikten sonra 25-35°C'de DIPEA (1603 g, 11.46 mol) ve akabinde 75 dakika boyunca damlalar halinde DMF (1.5 L) içindeki TsCl (1540 g, 7.45 mol) solüsyonu ilave edilmiştir. Elde edilen solüsyon 25-35°C'de karıştırılmıştır ve HPLC ile izlenmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu su (40 L) içerisine boşaltılmıştır ve akabinde derişik sulu HCl ilave edilerek pH 3-4 seviyesine asitleştirilmiştir. Karışım MTBE (20 L x 2) ile özütlenmiştir. Organik katmanlar birleştirilmiştir ve akabinde tuzlu su (15 L) ile yıkanmıştır. Organik katmana susuz Na_2SO_4 ve aktif karbon (380 g) ilave edilmiştir ve süspansiyon oda sıcaklığında 12 sa karıştırılmıştır. Ham ürün filtrelenmiştir ve filtre keki MTBE (2.5 L) ile yıkanmıştır. Süzüntü, bir ham katı ürün vermek üzere vakum altında konsantre edilmiştir. Ham katıya izopropanol (6.5 L) ve heptan (6.5 L) ilave edilmiştir ve karışım berrak bir solüsyon oluşturmak üzere 45-53°C'ye ısıtılmıştır. Solüsyon 20-25°C'ye soğumaya bırakılmıştır. Elde edilen katılar filtreleme yoluyla izole edilmiştir ve izopropanol/heptan (1:1) ile yıkanmıştır. Katılara MTBE (8.6 L) ve heptan (1.73 L) ilave edilmiştir ve süspansiyon, berrak bir solüsyon oluşturmak üzere 48°C'ye ısıtılmıştır. Solüsyon akabinde 3 sa boyunca 20-25°C'ye soğumaya bırakılmıştır. Elde edilen katılar, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere filtreleme yoluyla izole edilmiştir.

Ara Ürün 2

Metil-3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat

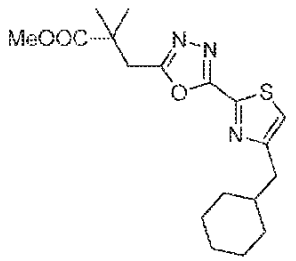


Bir şişeye magnezyum talaşı (49.5 g, 2.04 mol), THF (250 mL) ve 1,2-dibromoetan (4.7 g, 0.025 mol) yüklenmiştir. Reaksiyon süspansiyonu 0-15°C'ye soğutulmuştur ve buraya 10-20°C'de 2.5 sa boyunca THF (3 L) içindeki siklobütilmetil bromür (300 g, 2.01 mol) solüsyonu damlalar halinde ilave edilmiştir. Ekleme işleminden sonra süspansiyon 10-20°C'de 12 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, hazırlanan Grignard reaktifinin içeriği bir seyreltik HCl solüsyonu ile tritüre edilmiştir. Yukarıda belirtilen THF içindeki (siklobütilmetil) magnezyum bromür solüsyonu (1668 g, kütlece %11.9, 1.16 mol) bir atıl azot atmosferi altında bir şişeye yüklenmiştir. Akabinde -5-0°C'de 50 dakika boyunca THF (800 mL) içindeki $ZnCl_2$ (78.8 g, 0.58 mol) solüsyonu damlalar halinde ilave edilmiştir ve elde edilen süspansiyon 2 sa boyunca 20-25°C'ye ısıtılmıştır. Buraya THF (400 mL) içindeki metil-3-(5-(4-bromotiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (200 g, 0.58 mol, Ara Ürün 2, adım bb) solüsyonu ve akabinde $Pd(dppf)Cl_2$ (12.8 g, 17.5 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen solüsyon azot altında 25-35°C'de 16 sa karıştırılmıştır ve HPLC ile izlenmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 0-10°C'de doymuş sulu NH_4Cl (1L) ilave edilmiştir ve karışım 20-25°C'ye ısıtılmıştır. Karışım akabinde filtrelenmiştir ve filtre keki MTBE (250 mL) ile yıkanmıştır. Süzüntü toplanmıştır ve organik katman bir sodyum/potasyum tartrat tuzu solüsyonu (kütlece %15) ile yıkanmıştır. Çözünmez katılar filtreleme yoluyla uzaklaştırılmıştır ve organik katman tuzlu su (1 L) ile yıkanmıştır ve konsantre edilmiştir. Ham ürüne bir atıl azot

atmosferi altında MTBE (1.9 L) ilave edilmiştir. Akabinde 0-10°C'de 30 dakika boyunca damlalar halinde bir sulu $KMnO_4$ solüsyonu (0.1 M, 0.2 ekv.) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı 0-10°C'de 8 sa karıştırılmıştır ve akabinde Celite® üzerinden filtrelenmiştir. Filtre keki MTBE ile yıkanmıştır ve organik katman ayrılmıştır ve başlık bileşiğini bir açık sarı yağ olarak vermek üzere vakum altında konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 2/1

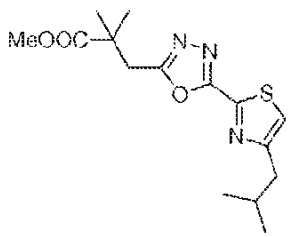
Metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/2) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/2

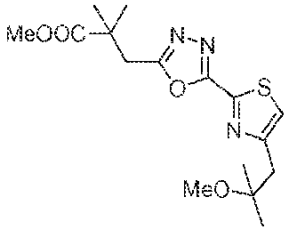
Metil 3-(5-(4-izobütiltiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-izobütiltiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/3) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/3

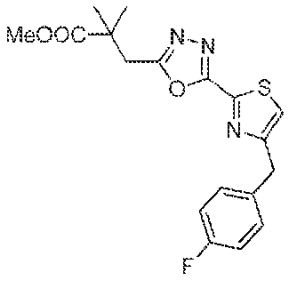
Metil 3-(5-(4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/4) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/4

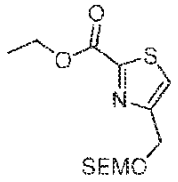
Metil 3-(5-(4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(4-florobenzil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/6) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/5: Adım a

Etil 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksilat

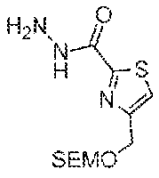


DCM (20 mL) içindeki etil 4-(hidroksimetil)tiazol-2-karboksilat (375 mg, 2.00 mmol, Ara Ürün 1/7) solüsyonuna 0°C'de DIPEA (516 mg, 4.00 mmol) ilave edilmiştir. 10 dk boyunca damlalar halinde SEMC1 (670 mg, 4.0 mmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım su ile bastırılmıştır ve EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir.

Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 20:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2/5: Adım b

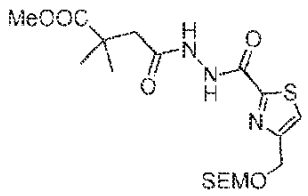
4-(((2-(Trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbohidrazit



EtOH (30 mL) içindeki etil 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksilat (3.17 g, 10.0 mmol, Ara Ürün 2/5, adım a) ve hidrazin monohidrat (2 mL) solüsyonu 50°C'de 4 sa karıştırılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2/5: Adım c

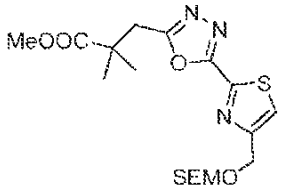
Metil 2,2-dimetil-4-okso-4-(2-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)bütanoat



MeCN (40 mL) içindeki 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbohidrazit (2.7 g, 9.0 mmol, Ara Ürün 2/5, adım b), 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (1.76 g, 11.0 mmol), HATU (4.2 g, 11 mmol) ve TEA (1.8 g, 18 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır, su (40 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (50 mL x 4) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (DCM/MeOH = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2/5: Adım d

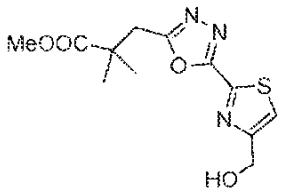
Metil 2,2-dimetil-3-(5-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propanoat



DCM (30 mL) içindeki metil 2,2-dimetil-4-okso-4-(2-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)bütanoat (1.6 g, 3.6 mmol, Ara Ürün 2/5, adım c), TsCl (1.4 g, 7.2 mmol) ve TEA (720 mg, 7.2 mmol) karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1:5) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2/5

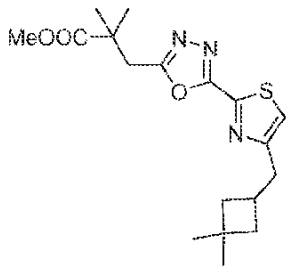
Metil 3-(5-(4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



HCl/dioksan (4 N, 40 mL) içindeki metil 2,2-dimetil-3-(5-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propanoat (1.38 g, 3.24 mmol, Ara Ürün 2/5, adım d) solüsyonu oda sıcaklığında 4 sa bekletilmiştir ve başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 2/6

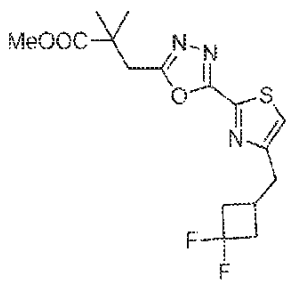
Metil 3-(5-(4-((3,3-dimetilsiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-((3,3-dimetilsiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/8) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/7

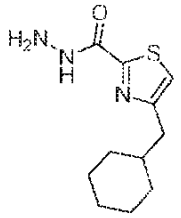
Metil 3-(5-(4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/9) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/8: Adım a

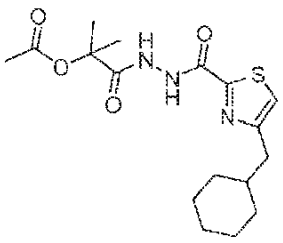
4-(Sikloheksilmetil)tiazol-2-karbohidrazit



EtOH (10 mL) içindeki etil 4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (2.0 g, 7.9 mmol, Ara Ürün 1/2) solüsyonuna hidrazin hidrat (4.9 g, 98 mmol) ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı EtOAc içinde çözülmüştür. Solüsyon iki kere su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini soluk sarı bir yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 2/8: Adım b

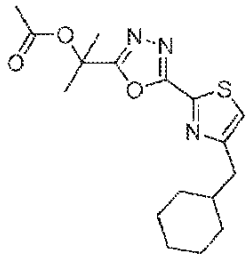
1-(2-(4-(Sikloheksilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2-metil-1-oksopropan-2-il asetat



DCM (10 mL) içindeki 4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karbohidrazit (1.7 g, 7.1 mmol, Ara Ürün 2/8, adım a) ve TEA (2.2 g, 21 mmol) solüsyonuna 0°C'de damlalar halinde 1-kloro-2-metil-1-oksopropan-2-il asetat (1.4 g, 8.5 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon oda sıcaklığında 5 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon sulu $NaHCO_3$ ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 2/8

2-(5-(4-(Sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propan-2-il asetat

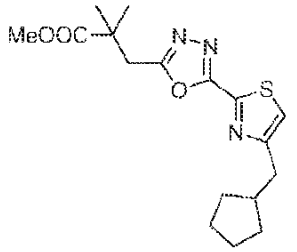


DCM (20 mL) içindeki 1-(2-(4-(siklohexymetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2-metil-1-oksopropan-2-il asetat (2.5 g, 6.8 mmol, Ara Ürün 2/8, adım b) ve TEA (2.1 g, 20 mmol) solüsyonuna 0°C'de kısımlar halinde TsCl (2.0 g, 10 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon iki kere su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık

bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (DCM/MeOH = 50/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 2/9

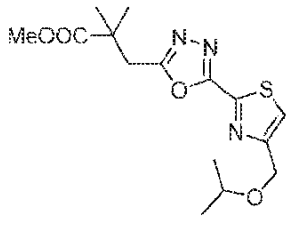
Metil 3-(5-(4-(siklopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(siklopentilmetil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/1) kullanılmıştır.

Ara Ürün 2/10

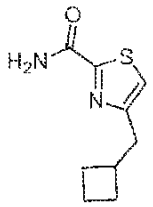
Metil 3-(5-(4-(izopropoksimetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(izopropoksimetil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/10) kullanılmıştır.

Ara Ürün 3: Adım a

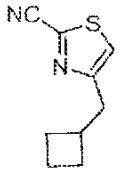
4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-karboksamid



Etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat (0.84 g, 0.37 mmol, Ara Ürün 1) bileşiği MeOH (50 mL) içindeki 7 M'lik NH_3 solüsyonunda 60°C'de 12 sa karıştırılmıştır. Karışım, başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3: Adım b

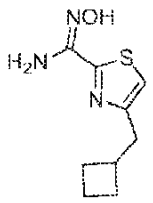
4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-karbonitril



DCM (20 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksamid (0.72 g, 3.7 mmol, Ara Ürün 3, adım a) solüsyonuna 0°C'de piridin (146 mg, 1.85 mmol) ilave edilmiştir. Buraya 10 dk boyunca damlalar halinde TFAA (1.55 g, 7.38 mmol) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır. Su ilave edilmiştir ve karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir, tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere preparatif TLC (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 3: Adım c

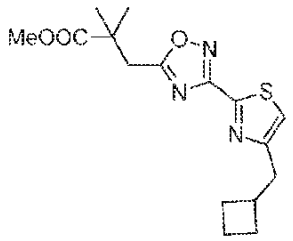
4-(Siklobütilmetil)-*N*'-hidroksitiazol-2-karboksimidamid



Etanol ve su (20 mL, 5:1 (h/h)) karışımı içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonitril (650 mg, 3.65 mmol, Ara Ürün 3, adım b), $NH_2OH \cdot HCl$ (504 mg, 7.25 mmol) ve Na_2CO_3 (2.32 g, 21.9 mmol) süspansiyonu 3 sa boyunca geri akışa bırakılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı su ile seyreltilmiştir ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3

Metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat

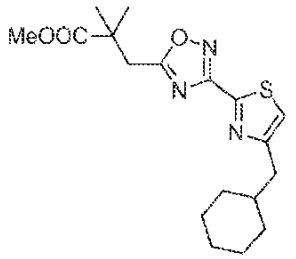


DMF (10 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)-*N*'-hidroksitiazol-2-karboksimidamid (698 mg, 3.30 mmol, Ara Ürün 3, adım c), HATU (1.25 g, 3.29 mmol), DIPEA (1.65 mL, 9.49 mmol) ve 4-metoksi-

3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (528 mg, 3.30 mmol) karışımı oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Karışım EtOAc ile seyreltilmiştir, su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı DMF (5 mL) içinde çözülmüştür ve 120°C'de 12 sa ısıtılmıştır. Buzlu su ilave edilmiştir ve karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Süzüntü kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 5:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 3/1

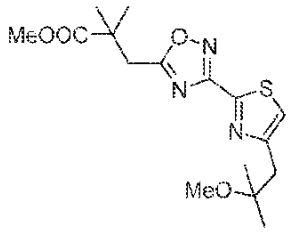
Metil 3-(3-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/2) kullanılmıştır.

Ara Ürün 3/2

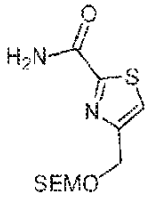
Metil 3-(3-(4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/4) kullanılmıştır.

Ara Ürün 3/3: Adım a

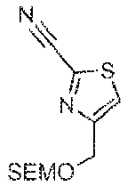
4-(((2-(Trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksamid



Amonyak (MeOH içinde 7 N, 50 mL) içindeki etil 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksilat (3.17 g, 10.0 mmol, Ara Ürün 2/5, adım a) solüsyonu 60°C'de 12 sa karıştırılmıştır ve başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere vakum altında konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3/3: Adım b

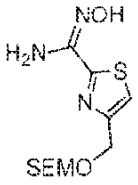
4-(((2-(Trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbonitril



DCM (100 mL) içindeki 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksamid (2.88 g, 10.0 mmol, Ara Ürün 3/3, adım a) solüsyonuna 0°C'de piridin (1.46 g, 18.5 mmol) ve akabinde 10 dk boyunca damlalar halinde TFAA (4.19 g, 20.0 mmol) ilave edilmiştir. Karışım bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır, su ile bastırılmıştır, EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir, tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3/3: Adım c

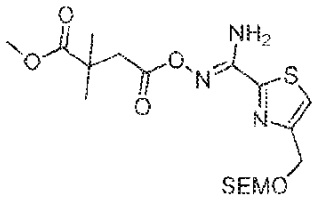
***N*'-Hidroksi-4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksimidamid**



EtOH ve su (20 mL, 5:1 (h/h)) içindeki 4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karbonitril (986 mg, 3.65 mmol, Ara Ürün 3/3, adım b), $NH_2OH•HCl$ (504 mg, 7.25 mmol) ve Na_2CO_3 (2.32 g, 21.9 mmol) süspansiyonu 3 sa boyunca geri akışa bırakılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir, yeniden H_2O içinde çözülmüştür ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman doymuş sulu NaCl ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3/3: Adım d

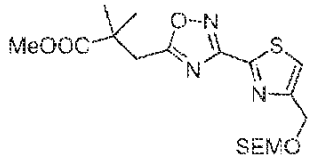
Metil 4-(((amino(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-il)metilen)amino)oksi)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat



DMF (20 mL) içindeki *N'*-hidroksi-4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-karboksimidamid (1.0 g, 3.3 mmol, Ara Ürün 3/3, adım c), 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (528 mg, 3.30 mmol), HATU (1.25 g, 3.29 mmol) ve DIPEA (1.65 mL, 9.49 mmol) karışımı oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır, su (120 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (100 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 1:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 3/3: Adım e

Metil 2,2-dimetil-3-(3-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)propanoat

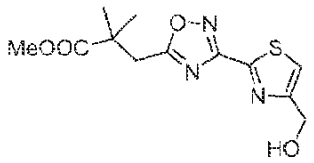


DMF (10 mL) içindeki metil 4-(((amino(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-

il)metilen)amino)oksi)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat (1.0 g, 2.2 mmol, Ara Ürün 3/3, adım d) solüsyonu 120°C'de 12 sa karıştırılmıştır, su (120 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (100 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 1:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 3/3

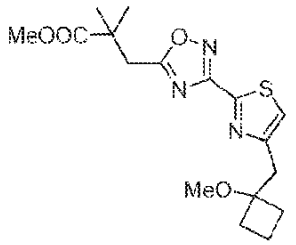
Metil 3-(3-(4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



Metil 2,2-dimetil-3-(3-(4-(((2-(trimetilsilil)etoksi)metoksi)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)propanoat (350 mg, 0.82 mmol, Ara Ürün 3/3, adım e) 1 sa boyunca HCl/dioksan (11 mL, 4 M) ile muamele edilmiştir, NH_3/MeOH (7 mL, 7 M) ile bastırılmıştır, su (20 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 3/4

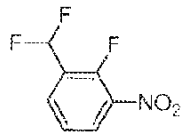
Metil 3-(3-(4-((1-metoksisiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-((1-metoksisiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/5) kullanılmıştır.

Ara Ürün 4: Adım a

1-(Diflorometil)-2-floro-3-nitrobenzen



DCM (20 mL) içindeki 2-floro-3-nitrobenzaldehit (564 mg, 3.34 mmol) solüsyonu -78°C'ye soğutulmuştur. Buraya damlalar halinde DAST (645 mg, 4.01 mmol) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Karışım buzlu su içerisine boşaltılmıştır, EtOAc (30 mL x 3) ile özütlenmiştir ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 5:1) ile saflaştırılmıştır.

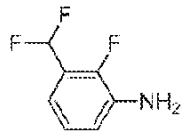
Alternatif olarak, Ara Ürün 4, adım a aşağıdaki yolla hazırlanmıştır:

Bir şişeye 2-floro-3-nitrobenzaldehit (1.0 g, 5.92 mmol) ve susuz DCM (10 mL) ilave edilmiştir ve şişe -78°C'ye

soğutulmuştur. Akabinde damlalar halinde DAST (1.14 g, 7.07 mmol) ilave edilmiştir, bu esnada sıcaklık -65°C'nin altında tutulmuştur. Ekleme işleminden sonra reaksiyon karışımı yavaşça 15-20°C'ye ısıtılmıştır ve bu sıcaklıkta 4 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde buzlu su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve sulu katman DCM (6 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar doymuş sulu $NaHCO_3$ (10 mL x 2) ile yıkanmıştır ve sulu yıkama ürünü tekrar DCM (5 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc =10/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4: Adım b

3-(Diflorometil)-2-floroanilin



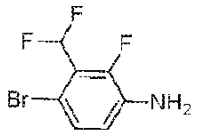
MeOH (20 mL) içindeki 1-(diflorometil)-2-floro-3-nitrobenzen (387 mg, 2.03 mmol, Ara Ürün 4, adım a) solüsyonuna karbon üstü paladyum (kütlece %10, 80 mg) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında bir hidrojen atmosferi altında karıştırılmıştır. Karışım bir Celite® pedi üzerinden filtrelenmiştir ve süzüntü, bir sonraki adımda doğrudan kullanılan başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Alternatif olarak, Ara Ürün 4, adım b aşağıdaki yolla hazırlanmıştır:

Bir yüksek basınçlı reaksiyon şişesine 1-(difloro metil)-2-floro-3-nitrobenzen (1 g, 5.92 mmol, Ara Ürün 4, adım a) ve susuz MeOH (10 mL) ilave edilmiştir. Reaksiyon kabı Ar atmosferi altında tek kısım halinde kütlece %10 Pd/C (200 mg) ile muamele edilmiştir. Elde edilen karışım 10-20°C'de 30 psi'lik H_2 atmosferi altında 4 gün karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde Celite® üzerinden filtrelenmiştir ve MeOH (7.2 mL x 3) ile yıkanmıştır. Süzüntü susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 4: Adım c

4-Bromo-3-(difloromet il)-2-floroanilin



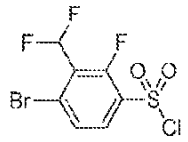
DMF (10 mL) içindeki 3-(difloromet il)-2-floroanilin (319 mg, 1.98 mmol, Ara Ürün 4, adım b) solüsyonu 0°C'ye soğutulmuştur. Kısımlar halinde *N*-bromosüksinimid (480 mg, 2.38 mmol) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 3 sa karıştırılmıştır. Karışım buzlu su içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (30 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Süzüntü kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 5:1) ile saflaştırılmıştır.

Alternatif olarak, Ara Ürün 4, adım c aşağıdaki yolla hazırlanmıştır:

Susuz DMF (50 mL) içindeki 3-(diflorometil)-2-floroanilin (5 g, 31.0 mmol, Ara Ürün 4, adım b) solüsyonu -5°C'ye soğutulmuştur ve N_2 atmosferi altında kısımlar halinde NBS (5.8 g, 32.6 mmol) ile muamele edilmiştir. Elde edilen karışım -5°C'de 1.5 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı buzlu su içerisine boşaltılmıştır ve sulu katman EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (1/100-1/5 EtOAc/PE) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4: Adım d

4-Bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür



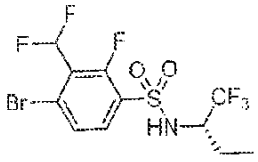
HCl/HOAc (15 mL, 10:5 (h/h)) içindeki -10°C'lik 4-bromo-3-(diflorometil)-2-floroanilin (331 mg, 1.38 mmol, Ara Ürün 4, adım c) süspansiyonuna damlalar halinde su (5 mL) içinde çözülmüş sodyum nitrit (143 mg, 2.07 mmol) ilave edilmiştir. Karışım -10°C'de 1 sa karıştırılmıştır ve akabinde 0°C'de bir CuCl (0.1 g, 0.1 mmol), HOAc ve SO_2 (doymuş) kompleksinin içine boşaltılmıştır, oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve gece boyunca karıştırılmıştır. Karışım buzlu su içerisine boşaltılmıştır ve çökelti toplanmıştır ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere kurutulmuştur.

Alternatif olarak, Ara Ürün 4, adım d aşağıdaki yolla hazırlanmıştır:

Asetik asit (7.5 mL) içindeki 4-bromo-3-(diflorometil)-2-floroanilin (1.0 g, 4.17 mmol, Ara Ürün 4, adım c) solüsyonu 10-15°C'de kısımlar halinde derişik HCl (5 mL, 60 mmol) ile muamele edilmiştir ve -5°C'ye soğutulmuştur. Reaksiyon kabına -5-0°C'de damlalar halinde su (7.5 mL) içindeki $NaNO_2$ (0.345 g, 5 mmol) solüsyonu ilave edilmiştir ve bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı -5-0°C'de asetik asit (~16 mL) içindeki doymuş SO_2 solüsyonu ve su (~3 mL) içinde $CuCl_2 \cdot H_2O$ (0.76 g, 5 mmol) solüsyonunun önceden soğutulmuş bir karışımına ilave edilmiştir. Elde edilen karışım yavaşça 0-15°C'ye ısıtılmıştır ve 1 sa karıştırılmıştır. Karışım buzlu su (30 mL) içerisine boşaltılmıştır. Çökelti filtrelenmiştir, süzüntü DCM (20 mL x 2) ile özütlenmiştir ve çökelti DCM (37.5 mL) içinde çözülmüştür. Birleştirilen organik katmanlar doymuş sulu Na_2CO_3 ile yıkanmıştır, tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/DCM = 10/1-5/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4

(*S*)-4-Bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Piridin (20 mL) içindeki 4-bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür (246 mg, 0.761 mmol, Ara Ürün 4, adım d), (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin (106 mg, 0.835 mmol) ve DMAP (0.1 g, 0.8 mmol) solüsyonu 90°C'de 2 sa karıştırılmıştır. Karışım konsantre edilmiştir, buraya su (20 mL) ilave edilmiştir ve karışım EtOAc (20 mL x 4) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile

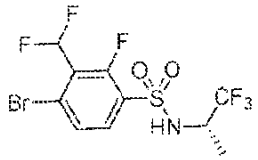
yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Alternatif olarak, Ara Ürün 4 aşağıdaki yolla hazırlanmıştır:

Piridin (1.5 mL) içindeki -5°C'lik (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin (0.19 g, 1.5 mmol) solüsyonuna N_2 atmosferi altında tek parça halinde 4-bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür (0.5 g, 1.5 mmol, Ara Ürün 4, adım d) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım -5°C'de 1 sa karıştırılmıştır ve akabinde yaklaşık 10°C'de 20 sa karıştırılmıştır, akabinde reaksiyon karışımına 1 M sulu HCl (10 mL) ilave edilmiştir. Karışım akabinde EtOAc (10 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar 1 M sulu HCl ile yıkanmıştır ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc=10/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4/1

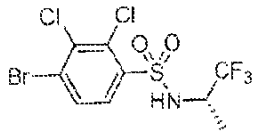
(*S*)-4-Bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/2

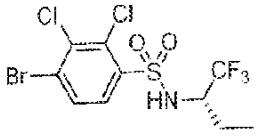
(*S*)-4-Bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada d adımında 4-bromo-3-(diflorometil)-2-floroanilin yerine 4-bromo-2,3-dikloroanilin ve son adımda (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/3

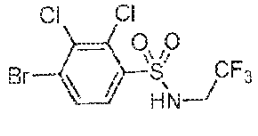
(*S*)-4-Bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/4

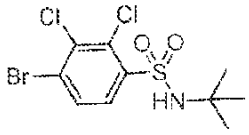
4-Bromo-2,3-dikloro-*N*-(2,2,2-trifloroetil)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin yerine 2,2,2-trifloroetanamin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/5

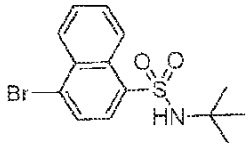
4-Bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/2'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin yerine 2-metilpropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/6

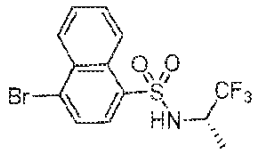
4-Bromo-*N*-(*tert*-bütil)naftalin-1-sülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda 4-bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür yerine 4-bromonaftalin-1-sülfonil klorür ve (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine 2-metilpropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/7

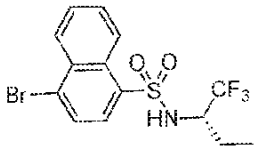
(*S*)-4-Bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/6'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada 2-metilpropan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/8

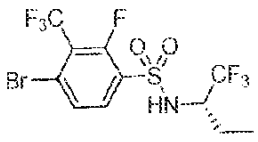
(*S*)-4-Bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/6'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada 2-metilpropan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/9

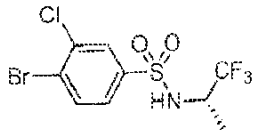
(*S*)-4-Bromo-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)-3-(triflorometil)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3-(diflorometil)-2-floroanilin yerine 2-floro-3-(triflorometil)anilin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/10

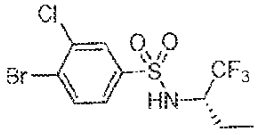
(*S*)-4-Bromo-3-kloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda 4-bromo-3-(difloro metil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür yerine 4-bromo-3-klorobenzen-1-sülfonil klorür ve (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/11

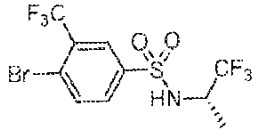
(*S*)-4-Bromo-3-kloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/10'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/12

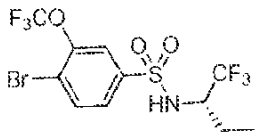
(*S*)-4-Bromo-3-(trifloro metil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda 4-bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür yerine 4-bromo-3-(triflorometil)benzen-1-sülfonil klorür ve (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/13

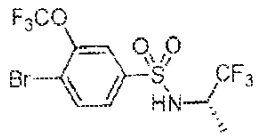
(*S*)4-Bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)-3-(triflorometoksi)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3-(diflorometil)-2-floroanilin yerine 3-(triflorometoksi)anilin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/14

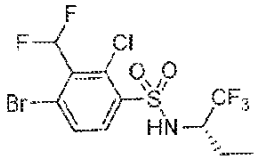
(*S*)-4-Bromo-3-(trifluornmetoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/13'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/15

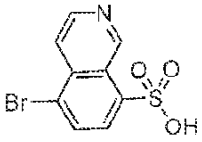
(*S*)-4-Bromo-2-kloro-3-(diflorometil)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 2-floro-3-nitrobenzaldehit yerine 2-kloro-3-nitrobenzaldehit kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/16: Adım a

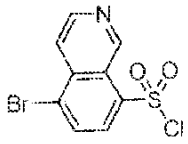
5-Bromoizokinolin-8-sülfonik asit



Dumanlı H_2SO_4 (40 mL) içindeki 5-bromoizokinolin (2.07 g, 10.0 mmol) solüsyonu 200°C'ye ısıtılmıştır ve 4 sa karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve buz içerisine boşaltılmıştır. Oluşan çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlık bileşiğini vermek üzere düşük basınç altında kurutulmuştur.

Ara Ürün 4/16: Adım b

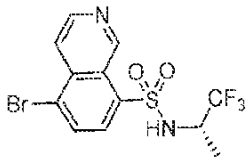
5-Bromoizokinolin-8-sülfonil klorür



$POCl_3$ (40 mL) içindeki 5-bromoizokinolin-8-sülfonik asit (2.85 g, 9.89 mmol, Ara Ürün 4/16, adım a) solüsyonuna PCl_5 (2.5 g, 12 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 110°C'ye ısıtılmıştır ve 4 sa karıştırılmıştır. Karışım, bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 4/16

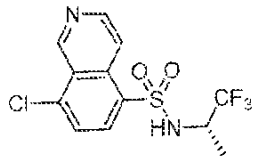
(*S*)-5-Bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid



Piridin (50 mL) içindeki 5-bromoizokinolin-8-sülfonil klorür (1.5 g, 4.9 mmol, Ara Ürün 4/16, adım b), (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin (1.67 g, 14.8 mmol) ve DMAP (2.4 g, 10 mmol) solüsyonu 90°C'ye ısıtılmıştır ve gece boyunca bu sıcaklıkta karıştırılmıştır. Karışım konsantre edilmiştir, buraya su (50 mL) ve EtOAc (50 mL) ilave edilmiştir ve sulu katman iki kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kahverengi kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 3:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4/17

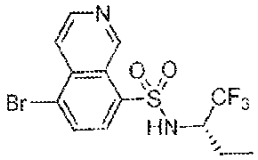
(*S*)-8-Kloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-5-sülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/16'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 5-bromoizokinolin yerine 8-kloroizokinolin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/18

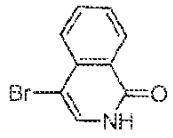
(*S*)-5-Bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4/16'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/19: Adım a

4-Bromoizokinolin-1(2*H*)-on

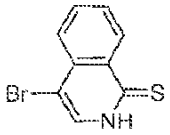


DMF (5 mL) içindeki izokinolin-1(2*H*)-on (150 mg, 1.03 mmol) solüsyonu NBS (184 mg, 1.03 mmol) ile muamele edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır ve akabinde H_2O (15 mL) içerisine boşaltılmıştır. Oluşan çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır, su ile yıkanmıştır ve başlık bileşiğini

bir beyaz katı olarak vermek üzere liyofilizasyon ile kurutulmuştur.

Ara Ürün 4/19: Adım b

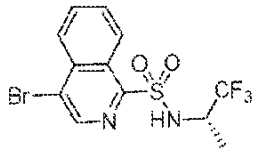
4-Bromoizokinolin-1(2*H*)-tion



Piridin (1mL) içindeki 4-bromoizokinolin-1(2*H*)-on (200 mg, 0.90 mmol, Ara Ürün 4/19, adım a) ve P_2S_5 (220 mg, 1.0 mmol) karışımı 130°C'de 3 sa ısıtılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulmuştur ve buraya yavaşça su (3 mL) ilave edilmiştir. Oluşan çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır, su ile yıkanmıştır ve başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere liyofilizasyon ile kurutulmuştur.

Ara Ürün 4/19

(*S*)-4-Bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-1-sülfonamid

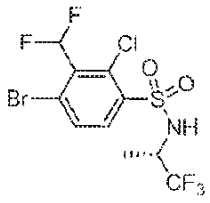


4-Bromoizokinolin-1(2*H*)-tion (690 mg, 2.87 mmol, Ara Ürün 4/19, adım b), DCM (15 mL), sulu HCl (1 M, 15 mL) karışımına -5°C'de sulu NaOCl solüsyonu (%6 (a/a)) ilave edilmiştir. Karışım 10 dk karıştırılmıştır ve akabinde bir ayırma hunisine yüklenmiştir. DCM fazı ayrılmıştır ve bir (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin (325 mg, 2.87 mmol), DMAP (322 mg, 2.87 mmol) ve piridin (15 mL) karışımına enjekte edilmiştir. Elde

edilen karışım gece boyunca 80°C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışıma EtOAc (100 mL) ilave edilmiştir ve karışım sulu HCl (1 M, 30 mL x 3) ile yıkanmıştır. Organik faz ayrılmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir kahverengi kalıntı vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 4/20

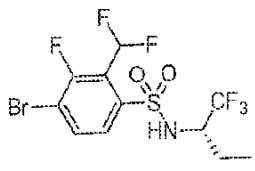
(*S*)-4-Bromo-2-kloro-3-(diflorometil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 2-floro-3-nitrobenzaldehit yerine 2-kloro-3-nitrobenzaldehit ve son adımda (*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin yerine (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/21

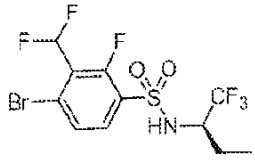
(*S*)-4-Bromo-2-(diflorometil)-3-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 2-floro-3-nitrobenzaldehit yerine 2-floro-6-nitrobenzaldehit kullanılmıştır.

Ara Ürün 4/22

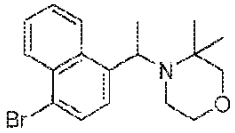
(*R*)-4-Bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



Piridin (3 mL) içindeki (*R*)-1,1,1-triflorobütan-2-amin (982 mg, 7.73 mmol) solüsyonu -5°C'ye soğutulmuştur. Akabinde buraya 4-bromo-3-(diflorometil)-2-florobenzen-1-sülfonil klorür (2.5 g, 7.73 mmol, Ara Ürün 4, adım d) ilave edilmiştir ve elde edilen karışım -5°C'de 1 sa karıştırılmıştır ve sonrasında 20 sa boyunca 10°C'ye ısıtılmıştır. Akabinde 1 N sulu HCl (20 mL) ilave edilmiştir ve karışım EtOAc (20 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar 1 N sulu HCl ile yıkanmıştır ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir beyaz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 5

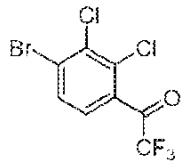
4-(1-(4-Bromonaftalen-1-il)etil)-3,3-dimetilmorfolin



DCM (30 mL) içindeki 1-(4-bromonaftalen-1-il)etanon (2.49 g, 10.0 mmol), 3,3-dimetilmorfolin (1.27 g, 11.0 mmol) ve AcOH (5 damla) solüsyonu oda sıcaklığında 30 dk karıştırılmıştır. Akabinde $NaBH(OAc)_3$ (4.24 g, 20.0 mmol) ilave edilmiştir ve süspansiyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. pH seviyesini 8 olarak ayarlamak için doymuş sulu $NaHCO_3$ solüsyonu ilave edilmiştir ve iki katman ayrılmıştır. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir soluk sarı katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 2/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 6: Adım a

1-(4-Bromo-2,3-diklorofenil)-2,2,2-trifloroetanon



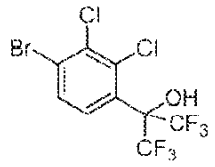
Susuz THF (20 mL) içindeki 1-bromo-2,3-dikloro-4-iyodobenzen (3.52 g, 10.0 mmol) solüsyonuna -78°C'de azot altında n-BuLi (heksan içinde 2.5 M, 4.4 mL, 11 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon bu sıcaklıkta 30 dk karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon -78°C'de yavaşça susuz THF (25 mL) içindeki 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metil-asetamid (2.35 g, 14.8 mmol) solüsyonuna ilave edilmiştir ve solüsyon 2 sa daha karıştırılmıştır. Solüsyon doymuş sulu NH_4Cl ile bastırılmıştır ve iki kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini soluk sarı bir yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 100/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 6'nın alternatif sentezi: Adım a

THF (240 mL) içindeki -85-78°C'lik 1-bromo-2,3-dikloro-4-iyodobenzen (30.0 g, 85.3 mmol) solüsyonuna damlalar halinde izopropilmagnezyum klorür lityum klorür kompleksi (78.7 mL, THF içinde 1.3 M, 102 mmol) ilave edilmiştir. Akabinde tek parça halinde 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metilasetamid (20.1 g, 128 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 20-25°C'ye ısınmaya bırakılmıştır ve 4 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon doymuş sulu NH_4Cl (120 mL) ile bastırılmıştır ve akabinde EtOAc (150 mL) ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve sulu katman EtOAc (90 mL) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar sırasıyla su (60 mL) ve tuzlu su (60 mL) ile yıkanmıştır ve bir sonraki adımda tekrar saflaştırılmadan kullanılan başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere vakum altında konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 6

2-(4-Bromo-2,3-diklorofenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



Susuz THF (30 mL) içindeki 1-(4-bromo-2,3-diklorofenil)-2,2,2-trifloroetanon (1.99 g, 6.18 mmol, Ara Ürün 6, adım a) ve $TMSCF_3$ (4.38 g, 30.9 mmol) solüsyonuna 0°C'de susuz THF (25 mL) içindeki TBAF (2.45 g, 9.27 mmol) solüsyonu ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon 1 N sulu HCl ile bastırılmıştır, EtOAc ile seyreltilmiştir ve iki katman ayrılmıştır. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre

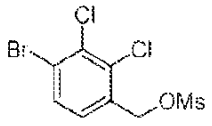
edilmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 5/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 6'nın alternatif sentezi

THF (10 mL) içinde karıştırılan -15-10°C'lik 1-(4-bromo-2,3-diklorofenil)-2,2,2-trifloroetanon (10.0 g, 31.1 mmol, Ara Ürün 6, adım a) ve $TMSCF_3$ (22.1 g, 155 mmol) solüsyonuna damlalar halinde THF (40 mL) içindeki TBAF (14.3 g, 46.6 mmol) solüsyonu ilave edilmiştir. Akabinde reaksiyon 2 N sulu HCl (78 mL) ile bastırılmıştır, EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Organik katman sırasıyla su (40 mL) ve tuzlu su (40 mL) ile yıkanmıştır ve konsantre edilmiştir. Kalıntı heptan (50 mL) içinde çözülmüştür ve buraya tek parça halinde DABCO (1.7 g, 15.2 mmol) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca karıştırılmıştır, filtrelenmiştir ve filtre keki heptan (10 mL x 2) ile yıkanmıştır. Filtre keki EtOAc (100 mL) içinde çözülmüştür, 1 N sulu HCl (30 mL x 3) ile yıkanmıştır ve başlık bileşiğini bir kahverengi sıvı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 7: Adım a

4-Bromo-2,3-diklorobenzil metansülfonat

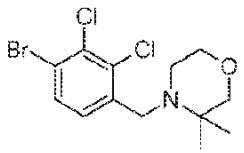


MeOH (15 mL) içindeki 4-bromo-2,3-dikloro-benzaldehit (2.00 g, 7.88 mmol) solüsyonuna yavaşça $NaBH_4$ (756 mg, 20.0 mmol) ilave edilmiştir ve süspansiyon oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon doymuş sulu NH_4Cl ile bastırılmıştır, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve

EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve bir kalıntı vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu kalıntıya DCM (20 mL), TEA (2.02 g, 20.0 mmol) ve MsCl (2.30 g, 20.1 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 1 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon su ile bastırılmıştır ve organik katman susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 100/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 7

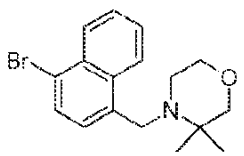
4-(4-Bromo-2,3-diklorobenzil)-3,3-dimetilmorfolin



MeCN (10 mL) içindeki 4-bromo-2,3-diklorobenzil metansülfonat (735 mg, 2.20 mmol, Ara Ürün 7, adım a), 3,3-dimetil-morfolin (512 mg, 4.45 mmol) ve K_2CO_3 (828 mg, 6.00 mmol) süspansiyon gece boyunca geri akışa bırakılmıştır. Süspansiyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 5/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 7/1

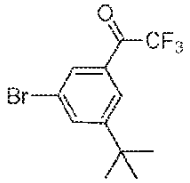
4-((4-Bromonaftalen-1-il)metil)-3,3-dimetilmorfolin



Başlık bileşiği, Ara Ürün 7'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-2,3-dikloro-benzaldehit yerine 4-bromo-1-naftaldehit kullanılmıştır.

Ara Ürün 8: Adım a

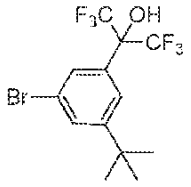
1-(3-Bromo-5-(*tert*-bütil)fenil)-2,2,2-trifloroetanon



Susuz THF (60 mL) içindeki 1,3-dibromo-5-(*tert*-bütil)benzen (5.84 g, 20.0 mmol) solüsyonuna -78°C'de azot altında n-BuLi (2.5 M in THF, 10 mL, 25 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon 40 dk karıştırılmıştır. Akabinde bu sıcaklıkta yavaşça 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metil-asetamid (3.93 g, 25.0 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve gece boyunca karıştırılmıştır, doymuş NH_4Cl ile bastırılmıştır ve iki kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE) ve akabinde preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 8

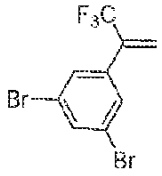
2-(3-Bromo-5-(*tert*-bütil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



Kuru DME (50 mL) içindeki 1-(3-bromo-5-(*tert*-bütil)fenil)-2,2,2-trifloroetanon (3.77 g, 12.2 mmol, Ara Ürün 8, adım a) ve $TMSCF_3$ (2.33 mL, 15.0 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında azot altında susuz CsF (60.8 mg, 0.40 mmol) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 3 sa karıştırılmıştır. Akabinde ilave bir kısım $TMSCF_3$ (1.00 mL, 6.44 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 2 sa karıştırılmıştır, 2 N sulu HCl ile seyreltilmiştir, oda sıcaklığında 18 sa karıştırılmıştır ve iki kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10/1) ve akabinde preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 9: Adım a

1,3-Dibromo-5-(3,3,3-trifloroprop-1-en-2-il)benzen

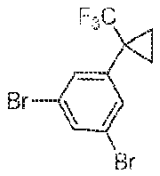


Susuz THF (10 mL) içinde karıştırılan metiltrifenilfosfonyum bromür (3.34 g, 9.35 mmol) karışımına -40°C'de N_2 atmosferi altında *t*-BuOK (1.04 g, 9.35 mmol) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 30 dk karıştırılmıştır. Akabinde susuz THF (30 mL) içindeki 1-(3,5-dibromofenil)-2,2,2-trifloroetanon (2.99 g, 9.01 mmol) solüsyonu damlalar halinde ilave edilmiştir. Solüsyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır,

0°C'de sulu NH_4Cl ile bastırılmıştır ve EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 9: Adım b

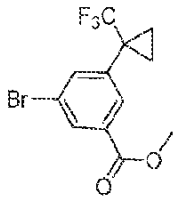
1,3-Dibromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)benzen



Susuz THF (10 mL) içindeki 1,3-dibromo-5-(3,3,3-trifloroprop-1-en-2-il)benzen (1.80 g, 5.46 mmol; Ara Ürün 9, adım a) ve $Pd(OAc)_2$ (300 mg, 1.3 mmol) süspansiyonuna 0°C'de damlalar halinde Et_2O içindeki CH_2N_2 solüsyonu (2 M, 20 mL, 40 mmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu prosedür dört kere tekrarlanmıştır ve ham ürün, başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 9: Adım c

Metil 3-bromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)benzoat

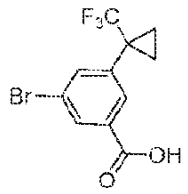


THF (40 mL) içindeki 1,3-dibromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)benzen (3.44 g, 10.0 mmol, Ara Ürün

9, adım b) solüsyonuna -78°C'de n-BuLi (2.5 M, 4.40 mL, 11.0 mmol) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır. Buraya yavaşça metil kloroformat (1.04 g, 11.0 mmol) ilave edilmiştir. 2 sa boyunca karışımın oda sıcaklığına ulaşması sağlanmıştır, akabinde karışım doymuş sulu NH_4Cl ile bastırılmıştır ve üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 50/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 9: Adım d

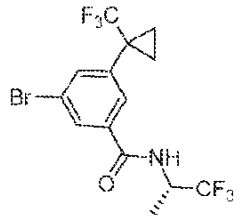
3-Bromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)benzoik asit



THF/su (12 mL, 5:1 (h/h)) karışımı içindeki metil 3-bromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)benzoat (1.0 g, 3.1 mmol, Ara Ürün 9, adım c) solüsyonuna $LiOH \cdot H_2O$ (1.26 g, 30.0 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır, kısmen konsantre edilmiştir ve pH seviyesi 1 N sulu HCl ile 4 olarak ayarlanmıştır. Oluşan çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere vakum altında kurutulmuştur.

Ara Ürün 9

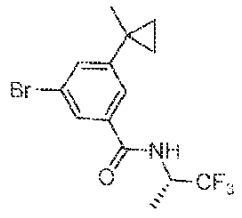
(*S*)-3-Bromo-5-(1-(trifluornmetil)siklopropil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzamid



DMF (10 mL) içindeki (*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-amin hidroklorür (449 mg, 3.00 mmol), 3-bromo-5-(1-(trifloro metil)siklopropil)benzoik asit (880 mg, 2.85 mmol, Ara Ürün 9, adım d), DIPEA (775 mg, 6.00 mmol) ve HATU (1.14 g, 3.00 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 10

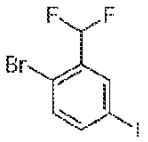
(*S*)-3-Bromo-5-(1-metilsiklopropil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzamid



Başlık bileşiği, Ara Ürün 9'un sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda 3-bromo-5-(1-(trifloro metil)siklopropil)benzoik asit yerine 3-bromo-5-(1-metilsiklopropil)benzoik asit (WO2013/079223, Hazırlama Örneği P33c'de açıklandığı gibi hazırlanmıştır) kullanılmıştır.

Ara Ürün 11: Adım a

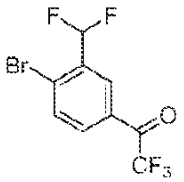
1-Bromo-2-(diflorometil)-4-iyodobenzen



DCM (1 L) içindeki 2-bromo-5-iyodobenzaldehit (100 g, 322 mmol) solüsyonuna 0°C'de dietilaminosülfür triflorür (77.8 g, 482 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır, akabinde buzlu su (1 L) ile bastırılmıştır ve DCM (800 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik özütlerin tuzlu su ile yıkanması, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve kuruyana kadar konsantre edilmesi sonucunda elde edilen ham ürün, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 50:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 11: Adım b

1-(4-Bromo-3-(diflorometil)fenil)-2,2,2-trifloroetanon

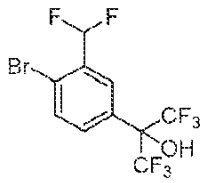


Susuz THF (200 mL) içindeki 1-bromo-2-(diflorometil)-4-iyodobenzen (70.0 g, 210 mmol, Ara Ürün 11, adım a) solüsyonuna -78°C'de damlalar halinde izopropilmagnezyum klorür lityum klorür kompleksi (194 mL, THF içinde 1.3 M, 252 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım -78°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde 2,2,2-trifloro-*N*-metoksi-*N*-metilasetamid (49.5 g, 315 mmol) ile muamele edilmiştir. Elde edilen karışım -78°C'de N_2 atmosferi altında 1 sa karıştırılmıştır, akabinde doymuş sulu NH_4Cl (600 mL) solüsyonu

ile bastırılmıştır ve EtOAc (800 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik özütlerin susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve kuruyana kadar konsantre edilmesi sonucunda elde edilen ham ürün, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10:1 ila 4:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 11

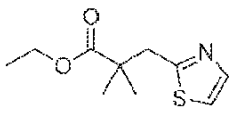
2-(4-Bromo-3-(diflorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



1-(4-bromo-3-(diflorometil)fenil)-2,2,2-trifloroetanon (95.0 g, 313 mmol, Ara Ürün 11, adım b), $TMSCF_3$ (223 g, 1.6 mol) ve susuz THF (100 mL) solüsyonuna -15°C'de damlalar halinde tetrabütilamonyum florür (470 mL, THF içinde 1 M, 470 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım -15-10°C'de 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde 2 sa boyunca oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmıştır, ardından 2 N sulu HCl (400 mL) ile bastırılmıştır ve EtOAc (800 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik özütlerin susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve kuruyana kadar konsantre edilmesi sonucunda elde edilen ham ürün, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 100:1 ila 20:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 12: Adım a

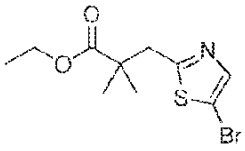
Etil 2,2-dimetil-3-(tiazol-2-il)propanoat



THF (50 mL) içindeki etil 3-iyodo-2,2-dimetilpropanoat (2.5 g, 10 mmol, Ara Ürün 14, adım a) solüsyonuna -78°C'de bir Ar atmosferi altında damlalar halinde *n*-BuLi (4.8 mL, 12 mmol, 2.5 M in THF) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır. THF (24 mL, 12 mmol) içindeki 0.5 M'lik $ZnCl_2$ solüsyonu ilave edilmiştir ve karışım 30 dk -78°C'de karıştırılmıştır. Solüsyon oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmıştır ve 1 sa karıştırılmıştır. 2-Bromotiazol (1.6 g, 10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.45 g, 0.49 mmol) ve dppf (0.54 g, 0.98 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 60°C'de 20 sa karıştırılmıştır. Soğutulduktan sonra karışım su (50 mL) ile muamele edilmiştir ve EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz sıvı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 15:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 12: Adım b

Etil 3-(5-bromotiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat

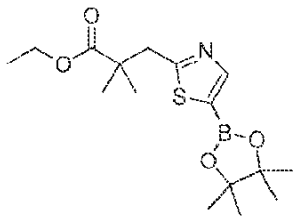


CH_3CN (30 mL) içindeki etil 2,2-dimetil-3-(tiazol-2-il)propanoat (1.1 g, 5.2 mmol, Ara Ürün 12, adım a) solüsyonuna NBS (1.1 g, 6.2 mmol) ilave edilmiştir. Karışım geri akış sıcaklığında 3 sa karıştırılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sulu Na_2SO_3 (50 mL) ile bastırılmıştır. Karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir ve birleştirilen

organik katmanlar kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz sıvı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 30:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 12

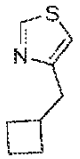
5-kloro-2-(2,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenoksi)piridin:



1,4-Dioksan (10 mL) içindeki etil 3-(5-bromotiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (616 mg, 2.12 mmol, Ara Ürün 12, adım b), bis(pinakolato)diboron (646 mg, 2.54 mmol) ve KOAc (519 mg, 5.30 mmol) solüsyonuna $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 68 µmol) ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca 90°C'de karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır ve EtOAc ve su arasında bölüştürülmüştür. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EA = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 13

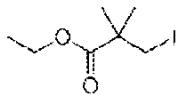
4-(Siklobütilmetil)tiazol



Etanol (10 mL) ve su (3 mL) içindeki etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat (300 mg, 1.3 mmol, Ara Ürün 1) ve KOH (230 mg, 3.9 mmol) karışımı oda sıcaklığında 4 sa karıştırılmıştır. pH seviyesi 1 M sulu HCl ile 3 olarak ayarlanmıştır ve karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı 1 sa boyunca oda sıcaklığında HCl/dioksan (15 mL) ile muamele edilmiştir. Su ilave edilmiştir ve karışım EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 50:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 14: Adım a

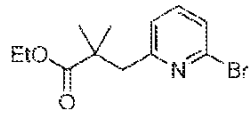
Etil 3-iyodo-2,2-dimetilpropanoat



THF içindeki etil izobütirat (15 g, 130 mmol) solüsyonuna -78°C'de yavaşça LDA (heksan içinde 2 M, 71 mL, 142 mmol) ilave edilmiştir. Karışım -78°C'de 1 sa karıştırılmıştır, akabinde CH_2I_2 (24.9 g, 92.9 mmol) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca oda sıcaklığına ısıtılmıştır, doymuş sulu NH_4Cl (100 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz sıvı olarak vermek üzere ayrımsal damıtma ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 14: Adım b

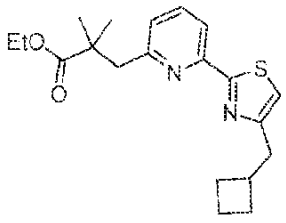
Etil 3-(kloropiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Tolüen/DMA (6 mL, 11:1 (h/h)) içindeki Zn-Cu çifti (690 mg, 10.5 mmol) süspansiyonu 15 dk boyunca Ar ile arındırılmıştır. Süspansiyona etil 3-iyodo-2,2-dimetilpropanoat (340 mg, 1.35 mmol, Ara Ürün 14, adım a) ilave edilmiştir ve elde edilen karışım 110°C'de 3 sa ısıtılmıştır. Karışım 70°C'ye soğutulmuştur ve buraya 2,6-dibromopiridin (320 mg, 1.35 mmol) ve $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0.040 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 80°C'de 16 sa karıştırılmıştır, soğumaya bırakılmıştır, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 8:1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 14

Etil 3-(6-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoat

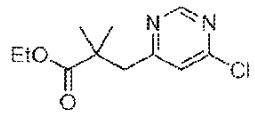


THF (8 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol (180 mg, 1.17 mmol, Ara Ürün 13) solüsyonuna -78°C'de *n*-BuLi (1.6 M in heksan, 1.5 mL, 2.4 mmol) ilave edilmiştir. Karışım -78°C'de 2 sa karıştırılmıştır ve akabinde THF içindeki $ZnCl_2$ solüsyonu (1 M, 5.9 mL, 5.9 mmol) ilave edilmiştir. Karışım -78°C'de 1.5 sa karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına ısınmaya

bırakılmıştır. Etil 3-(6-bromopiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (337 mg, 1.17 mmol, Ara Ürün 14, adım b) ve $Pd(PPh_3)_4$ (135 mg, 117 µmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca 60°C'de karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır, EtOAc (50 mL) ile seyreltilmiştir ve doymuş sulu NH_4Cl (15 mL x 3) ile yıkanmıştır. Organik katmanın susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve kuruyana kadar konsantre edilmesi sonucunda elde edilen kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 15/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 15: Adım a

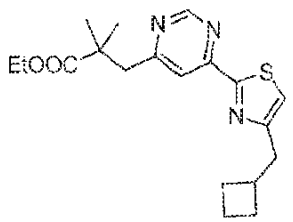
Etil 3-(6-kloropirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Ara Ürün 14'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada b adımında 2,6-dibromopiridin yerine 4,6-dikloropirimidin kullanılmıştır.

Ara Ürün 15

Etil 3-(6-(4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-il)pirimidin4-il)-2,2-dimetilpropanoat

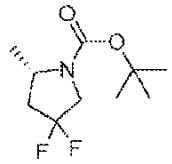


Başlık bileşiği, Ara Ürün 14'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda etil 3-(6-bromopiridin-

2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine etil 3-(6-kloropirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 15, adım a) kullanılmıştır.

Ara Ürün 16: Adım a

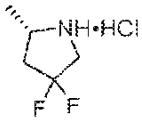
(*S*)-*tert*-Bütil 4,4-difloro-2-metilpirrolidin-1-karboksilat



DCM (5.0 mL) içindeki *(S)*-*tert*-bütil 2-metil-4-oksopirrolidin-1-karboksilat (420 mg, 2.10 mmol) solüsyonuna bir azot atmosferi altında buzla soğutma eşliğinde DAST (0.60 mL, 4.4 mmol) ilave edilmiştir ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 16 sa karıştırılmıştır ve doymuş sulu $NaHCO_3$ ile bastırılmıştır. Organik katman susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 70/1) ile saflaştırılmıştır.

Ara Ürün 16

(*S*)4,4-Difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür

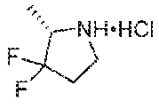


1,4-Dioksan (2 mL) içindeki (*S*)-*tert*-bütil 4,4-difloro-2-metilpirrolidin-1-karboksilat (250 mg, 1.13 mmol, Ara Ürün 16, adım a) solüsyonuna 0°C'de 1,4-dioksan içindeki HCl solüsyonu (4 M, 5.0 mL) ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 1 sa

karıştırılmıştır ve başlık bileşiğini bir kırmızı katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Ara Ürün 17

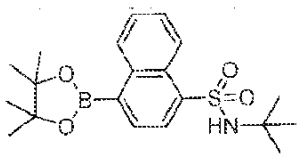
(*S*)-3,3-Difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür



Başlık bileşiği, Ara Ürün 16'nın sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-*tert*-bütil 2-metil-4-oksopirrolidin-1-karboksilat yerine (*S*)-*tert*-bütil 2-metil-3-oksopirrolidin-1-karboksilat kullanılmıştır.

Ara Ürün 18

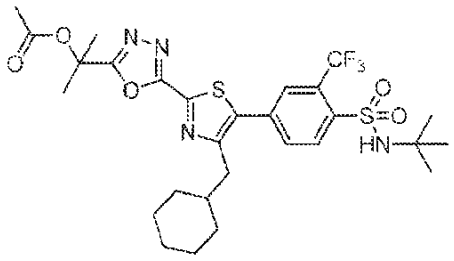
***N*-(*tert*-Bütil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)naftalen-1-sülfonamid**



1,4-Dioksan (600 mL) içindeki 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)naftalin-1-sülfonamid (55.0 g, 161 mmol, Ara Ürün 4/6), bis(pinakolato)diboron (42.0 g, 165 mmol), K_2CO_3 (92.0 g, 667 mmol) ve $Pd(dppf)Cl_2$ (5.0 g, 6.1 mmol) karışımı gece boyunca 90°C'de azot altında karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir soluk sarı katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10/1) ile saflaştırılmıştır.

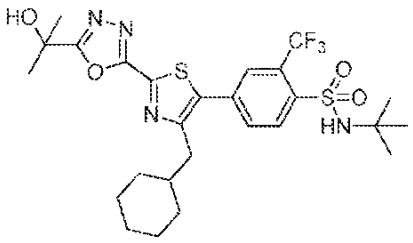
Örnek 1: Adım a

2-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-Bütil)sülfamoil)-3-(triflorometil)fenil)4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propan-2-il asetat



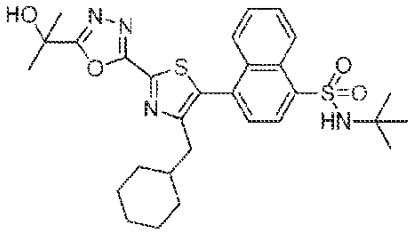
2-(5-(4-(Sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propan-2-il asetat (150 mg, 0.43 mmol, Ara Ürün 2/8), 4-bromo-N-(tert-bütil)-2-(triflorometil)benzensülfonamid (155 mg, 0.430 mmol, Ara Ürün 4 için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3-(diflorometil)-2-floroanilin yerine 2-(triflorometil)anilin kullanılmıştır), KOAc (126 mg, 1.28 mmol), PPh3 (113 mg, 0.431 mmol), Pd(OAc)2 (50 mg, 0.22 mmol) ve DMF (5 mL) karışımı N2 ile arındırılmıştır ve gece boyunca 120°C'de ısıtılmıştır. Elde edilen solüsyon oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Solüsyon üç kere su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (DCM/MeOH = 100/1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 1: *N*-(*tert*-Bütil)-4-(4-(sikloheksilmetil)-2-(5-(2-hidroksipropan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)-2-(triflorometil)benzensülfonamid



Bir MeOH (10 mL) ve su (2 mL) karışımı içindeki 2-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-bütil)sülfamoil)-3-(triflorometil)fenil)-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)propan-2-il asetat (250 mg, 0.398 mmol, Örnek 1, adım a) ve $LiOH \cdot H_2O$ (52 mg, 1.2 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Elde edilen karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve elde edilen kalıntı EtOAc içinde çözülmüştür. Solüsyon iki kere su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.66-1.64 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.29-1.12 (m, 4H), 0.93-0.88 (m, 2H). MS (APCI): m/z 585.2 $[M-H]^-$.

Örnek 1/1: *N*-(*tert*-Bütil)-4-(4-(cydoheksilmetil)-2-(5-(2-hidroksipropan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)naftalin-1-sülfonamid

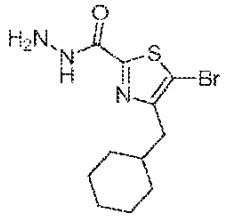


Başlık bileşiği, Örnek 1'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2-(triflorometil)benzensülfonamid yerine 4-bromo-*N*-(*tert*-

bütil)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/6) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.45 (br s, 2H), 1.82 (s, 6H), 1.54-1.50 (m, 6H), 1.25 (s, 9H), 0.95-1.20 (m, 3H), 0.61-0.69 (m, 2H). MS (ESI): m/z 569.2 $[M+H]^+$.

Örnek 2: Adım a

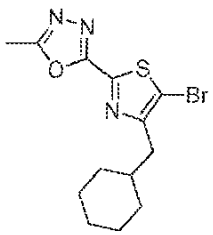
5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karbohidrazit



EtOH (15 mL) içindeki etil 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (1.00 g, 3.01 mmol, WO2013/178362'de tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, Örnek 6, adım 3) solüsyonuna sulu %85'lik hidrazin hidrat (1.24 g, 21.1 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1/3) ile saflaştırılmıştır.

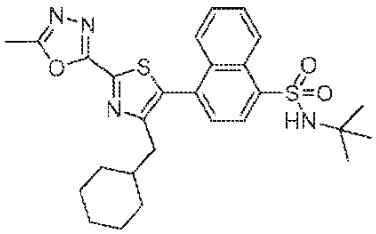
Örnek 2: Adım b

2-(5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,3,4-oksadiazol



Ac_2O (5 mL) içindeki 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karbohidrazit (250 mg, 0.786 mmol, Örnek 2, adım a) solüsyonu 45°C'de azot altında 1 sa ısıtılmıştır. Elde edilen solüsyon oda sıcaklığına soğutulmuştur, doymuş sulu $NaHCO_3$ içerisine boşaltılmıştır ve iki kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Akabinde piridin (154 mg, 1.94 mmol) ve DCM (25 mL) ve ardından -10°C'de N_2 atmosferi altında Tf_2O (460 mg, 1.63 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon -10°C'de 1 sa, 0°C'de 1 sa ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1/10) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 2: *N*-(*tert*-Bütil)4-(4-(sikloheksilmetil)-2-(5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)naftalin-1-sülfonamid

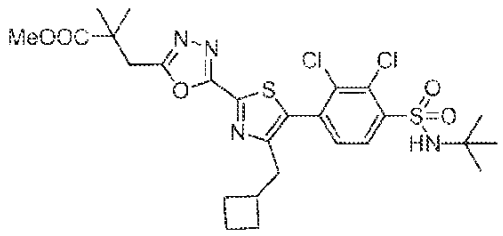


DME (5 mL) içindeki 2-(5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,3,4-oksadiazol (100 mg, 0.292 mmol, Örnek 2, adım b), *N*-(*tert*-bütil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (142 mg, 0.366 mmol, Ara Ürün 18), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 0.029 mmol) ve Na_2CO_3 (su içinde 2 M, 1.6 mL, 3.2 mmol) solüsyonu 15 dk boyunca azot ile arındırılmıştır ve gece boyunca geri akış sıcaklığında ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra elde edilen solüsyon EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar

ayrılmıştır ve sulu katman EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kirli beyaz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1/1) ile saflaştırılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.64 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 5H), 1.10 (s, 9H), 1.07-0.97 (m, 3H), 0.72-0.67 (m, 2H). MS (ESI): m/z 525.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3: Adım a

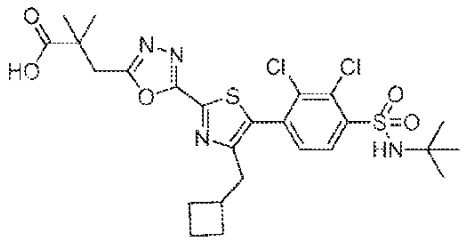
Metil 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



DMF (15 mL) içindeki metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (200 mg, 600 µmol, Ara Ürün 2), 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid (323 mg, 0.900 mmol, Ara Ürün 4/5), $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 0.4 mmol), KOAc (156 mg, 1.50 mmol) ve PPh_3 (60 mg, 0.2 mmol) karışımı 95°C'de azot atmosferi altında 24 sa karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra karışım EtOAc (75 mL) ile seyreltilmiştir, su (50 mL x 3) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak

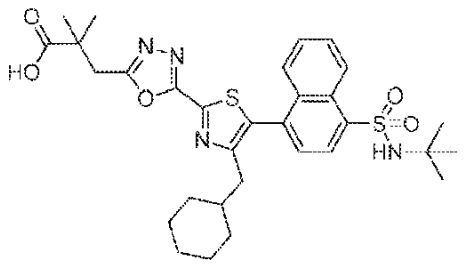
vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 6/1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 3: 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-Bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



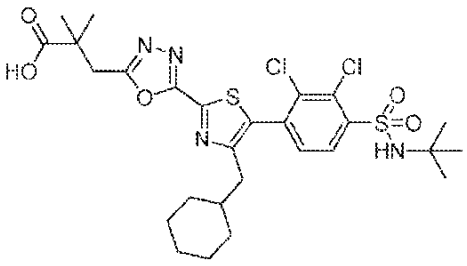
Bir THF, MeOH ve H_2O (15 mL, 1:1:1 (h/h/h)) karışımı içindeki metil 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (178 mg, 0.289 mmol, Örnek 3, adım a) solüsyonuna LiOH•H_2O (122 mg, 2.89 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. pH seviyesi 1 M sulu HCl ile 2 olarak ayarlanmıştır ve çökelti filtreleme yoluyla toplanmıştır. Çökelti dietil eter ile yıkanmıştır ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere kurutulmuştur. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.57 (br s, 1H). 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.71-2.55 (m, 3H), 1.94-1.45 (m, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.17 (s, 9H). MS (ESI): m/z 601.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/1: 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-Bütil)sülfamoil)naftalen-1-il)4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/6) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (s, 9H), 1.15-0.80 (m, 4H), 0.71-0.54 (m, 2H). MS (ESI): m/z 611.3 $[M+H]^+$.

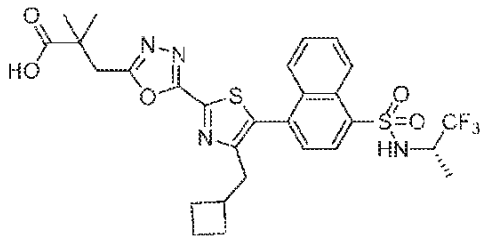
Örnek 3/2: 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-Bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit (Ara Ürün

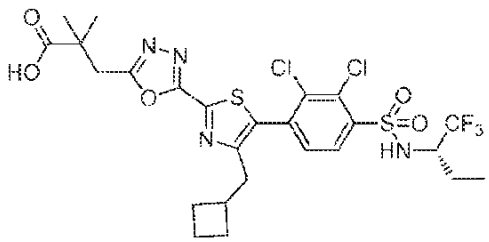
2/1) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.53 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.14-0.99 (m, 12H), 0.78-0.71 (m, 2H). MS (ESI): m/z 629.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/3: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



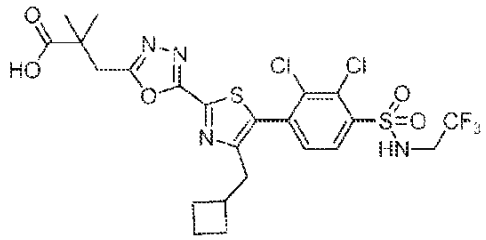
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/7) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.58 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86-7.69 (m, 4H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 1.87-1.13 (m, 13H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 632.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/4: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(N-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



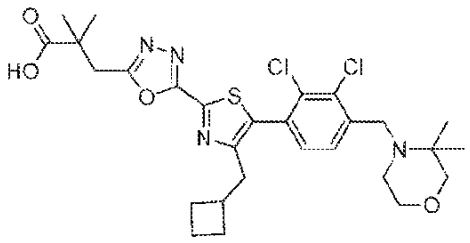
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzen,sülfonamid (Ara Ürün 4/3) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.97-1.51 (m, 7H), 1.44 (s, 6H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 655.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/5: 3-(5-(4-(Siklobutyhnetil)-5-(2,3-dikloro-4-(N-(2,2,2-trifloroetil)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



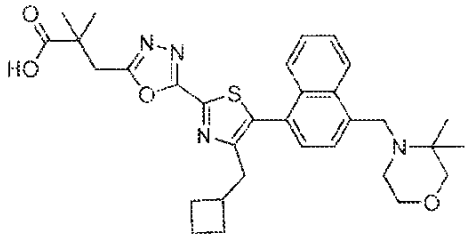
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid a adımında yerine 4-bromo-2,3-dikloro-N-(2,2,2-trifloroetil)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.75-2.70 (m, 3H), 2.01-1.53 (m, 6H), 1.43 (s, 6H). MS (ESI): m/z 627.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/6: 3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-((3,3-dimetilmorfolino)metil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 4-(4-bromo-2,3-diklorobenzil)-3,3-dimetilmorfolin (Ara Ürün 7) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.74-2.73 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.98-1.52 (m, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.14 (s, 6H). MS (ESI): m/z 593.2 $[M+H]^+$.

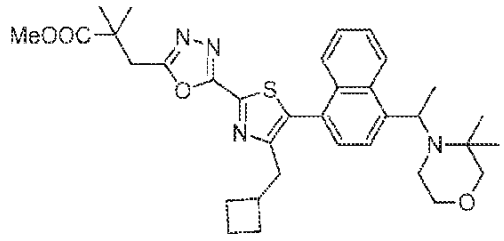
Örnek 3/7: 3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(4-((3,3-dimetilmorfolino)metil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-N-(tert-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 4-((4-bromonaftalen-1-il)metil)-3,3-dimetilmorfolin (Ara Ürün 7/1) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.71-7.44 (m, 5H), 4.08 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.70-2.68 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 1.91-1.43 (m, 6H), 1.40 (s, 6H), 1.23 (s, 6H). MS (ESI): m/z 575.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/8: Adım a

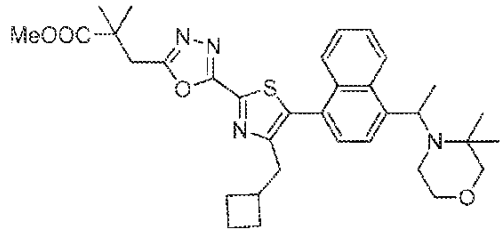
Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 4-(1-(4-bromonaftalen-1-il)etil)-3,3-dimetilmorfolin (Ara Ürün 5) kullanılmıştır.

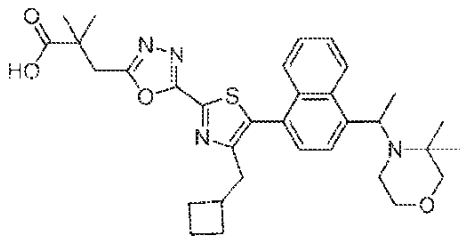
Örnek 3/8a ve 3/8b: Adım b

Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Örnek 3/8, adım a) bileşiğinin kiral HPLC ile ayrılması (Chiralpak OD-H kolonu, heksan: EtOH = 80/20) sonucunda Örnek 3/8a, adım b (7.060 dk'lik bir kalış süresi ile birlikte hızlı ayrışan enansiyomer) ve Örnek 3/8b, adım b (8.037 dk'lik bir kalış süresi ile birlikte yavaş ayrışan enansiyomer) sağlanmıştır.

Örnek 3/8a ve 3/8b: 3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit

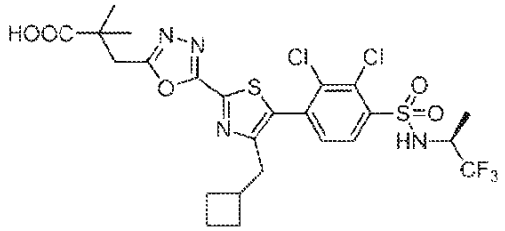


Örnek 3/8a, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda metil 3-(5-(5-(4-(*N*-(*tert*-bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Örnek 3/8a, adım b) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 5.02-4.99 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS (ESI): m/z 589.3 $[M+H]^+$.

Örnek 3/8b, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada son adımda metil 3-(5-(5-(4-(*N*(*tert*-bütil)sülfamoil)-2,3-diklorofenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(4-(1-(3,3-dimetilmorfolino)etil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Örnek 3/8b, adım b) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.57-

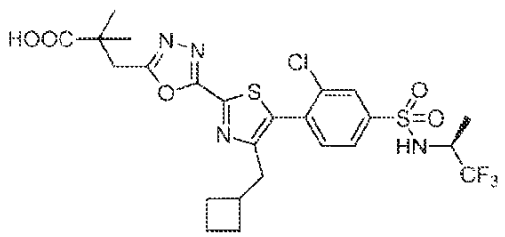
7.55 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 5.02-4.99 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS (ESI): m/z 589.3 $[M+H]^+$.

Örnek 3/9: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(N-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



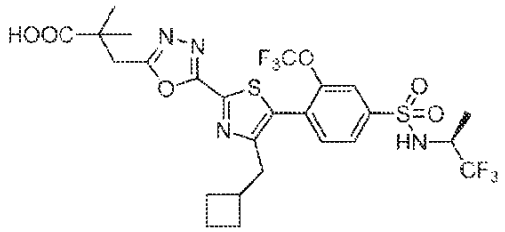
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.75-2.63 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 11H). MS (ESI): m/z 641.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/10: (*S*)-3-(5-(5-(2-Kloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



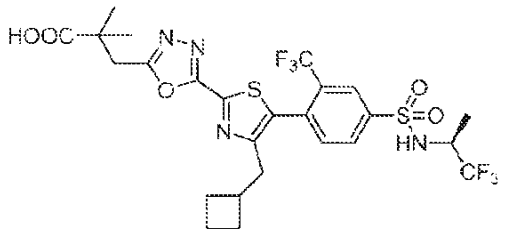
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-kloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/10) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.76-2.62 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H). MS (ESI): m/z 607.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/11: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2-(trifloрometoksi)-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



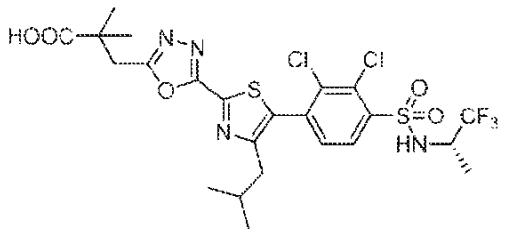
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (S)-4-bromo-3-(trifloрometoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/14) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.94-7.90 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 9H). MS (ESI): m/z 657.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/12: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2-(trifloрometil)-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-N-(tert-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (S)-4-bromo-3-(triflorometil)-N-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/12) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.72-2.64 (m, 3H), 1.96-1.67 (m, 4H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 9H). MS (ESI): m/z 641.1 $[M+H]^+$.

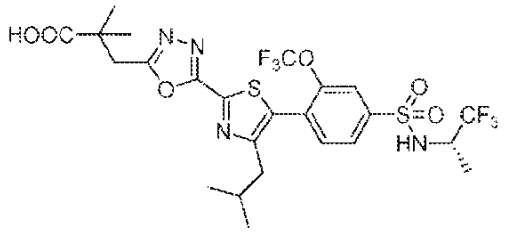
Örnek 3/13: (*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-izobütiltiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-izobütiltiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/2) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.59 (br s, 1H), 9.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

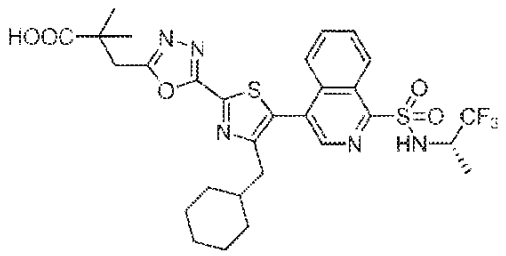
8.11 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.28-1.27 (m, 9H), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI): m/z 629.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/14: (*S*)-3-(5-(4-İzobütil-5-(2-(trifloro metoksi)4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



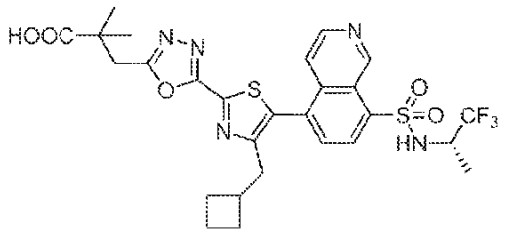
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-izobütiltiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/2) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(trifloro metoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/14) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.93-7.89 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI): m/z 645.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/15: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(1-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-4-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/19) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.02-9.00 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57-1.54 (m, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.18-0.97 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H). MS (ESI): m/z 651.9 $[M+H]^+$.

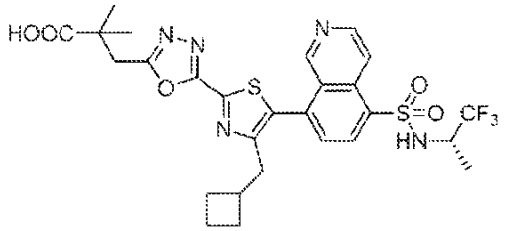
Örnek 3/16: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/16)

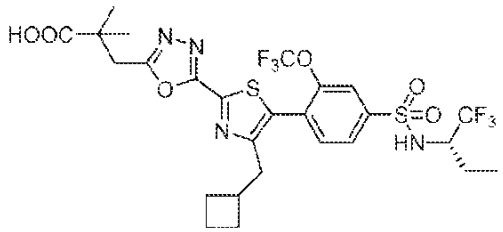
kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.59 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 9.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 8H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 624.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/17: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(5-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-8-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



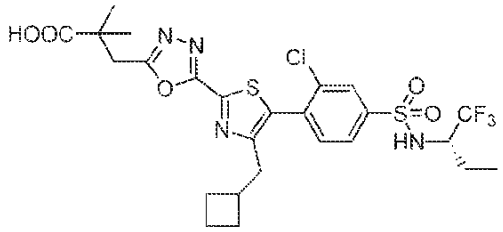
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-8-kloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-5-sülfonamid (Ara Ürün 4/17) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.59 (br s, 1H), 9.25-9.20 (m, 2H), 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 0.8, 6.4 Hz, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 8H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/18: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)-2-(trifluorometoksi)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)-3-(trifluorometoksi)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/13) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.94-7.90 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 671.2 $[M+H]^+$.

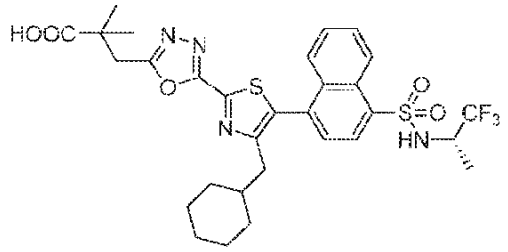
Örnek 3/19: (*S*)-3-(5-(5-(2-Kloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-kloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/11) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.80 (br s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 1H), 1.93-1.87 (m,

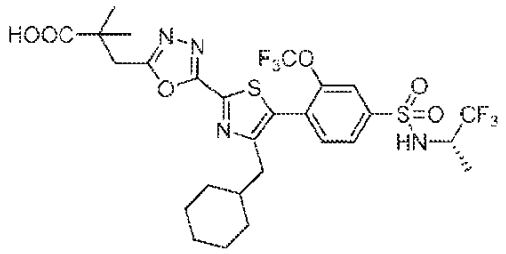
2H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.27 (s, 6H), 0.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 621.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/20: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



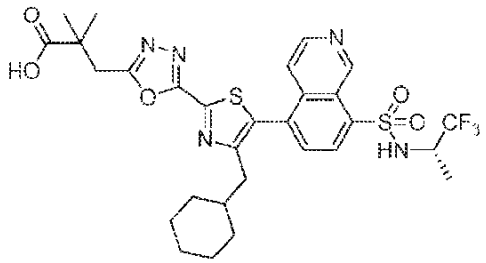
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/7) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 5H), 1.43 (s, 6H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.12-0.93 (m, 3H), 0.65-0.58 (m, 2H). MS (ESI): m/z 650.9 $[M+H]^+$.

Örnek 3/21: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobexylmetil)-5-(2-(trifloromet boksi)4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(trifloрometoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/14) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.93-7.88 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 5H), 1.44-1.42 (m, 9H), 1.17-1.03 (m, 3H), 0.78-0.72 (m, 2H). MS (ESI): m/z 684.8 $[M+H]^+$.

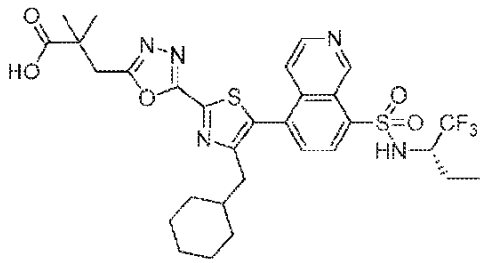
Örnek 3/22: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-

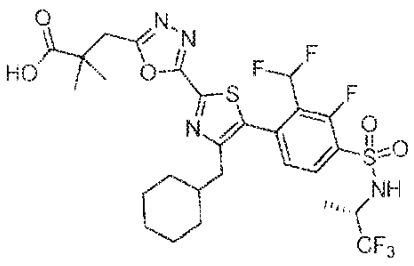
(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/16) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 5H), 1.31 (s, 6H), 1.11-0.93 (m, 6H), 0.64-0.57 (m, 2H). MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/23: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



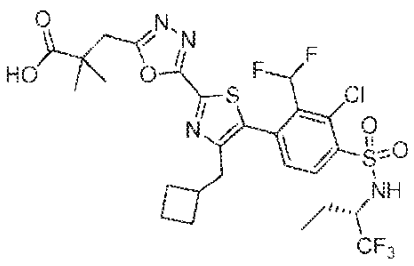
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/18) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.38 (s, 1H), 8.70 (*d*, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.87-1.46 (m, 14H), 1.14-0.94 (m, 6H), 0.55-0.65 (m, 2H). MS (ESI): m/z 666.3 $[M+H]^+$.

Örnek 3/24: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(2-(difloro metil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



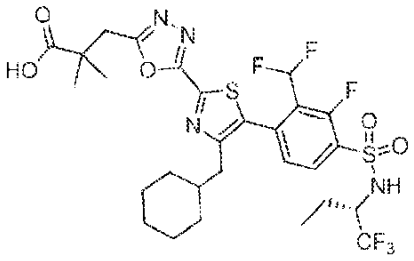
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(difloro metil)-2-floro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/1) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.57 (br s, 1H), 9.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.24-1.00 (m, 6H), 0.76-0.71 (m, 2H). MS (ESI): m/z 668.8 $[M+H]^+$.

Örnek 3/25: (*S*)-3-(5-(5-(3-Kloro-2-(difloro metil)4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2-kloro-3-(diflorometil)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/15) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 42.2 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.81-1.43 (m, 11H), 1.12 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 670.8 $[M+H]^+$.

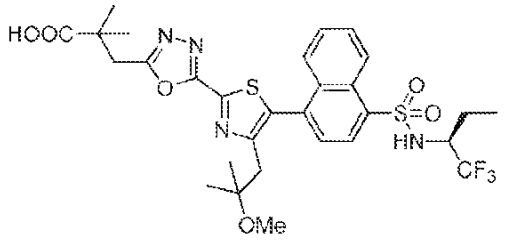
Örnek 3/26: (*S*)-3-(5-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadizol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/1) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.06 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (*t*, *J* = 52.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.47 (br s, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H),

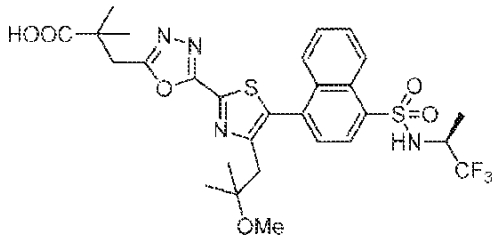
1.66-1.52 (m, 6H), 1.44 (s, 6H), 1.21-1.04 (m, 6H), 0.78-0.71 (m, 2H). MS (ESI): m/z 683.3 $[M+H]^+$.

Örnek 3/27: (*S*)-3-(5-(4-(2-Metoksi-2-metilpropil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



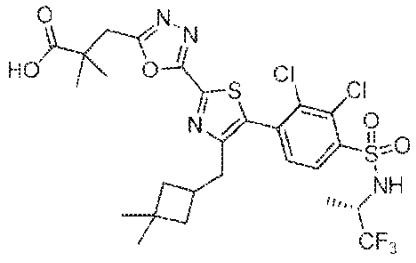
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/3) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/8) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.67-3.01 (m, 5H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 0.96-1.04 (m, 9H). MS (ESI): m/z 655.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/28: (*S*)-3-(5-(4-(2-Metoksi-2-metilpropil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/3) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/7) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 5H), 1.44 (s, 6H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 6H). MS (ESI): 641.3 $[M+H]^+$.

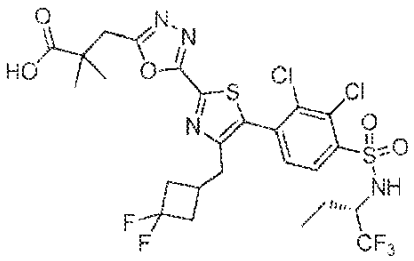
Örnek 3/29: (*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)4-((3,3-dimetilsiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-((3,3-

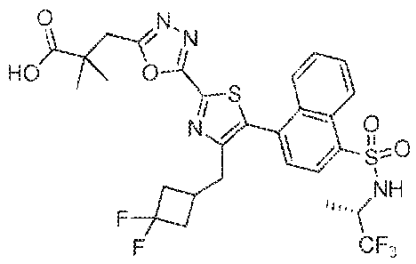
dimetilsiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/6) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H),1.35-1.25 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS (ESI): m/z 669.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/30: (*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



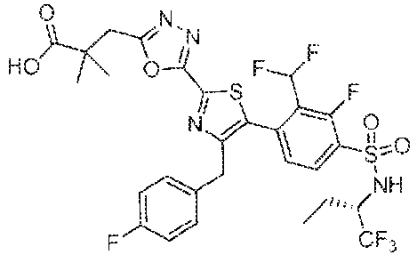
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/7) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/3) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 691.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/31: (*S*)-3-(5-(4-((3,3-Diflorosiklobütil)metil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



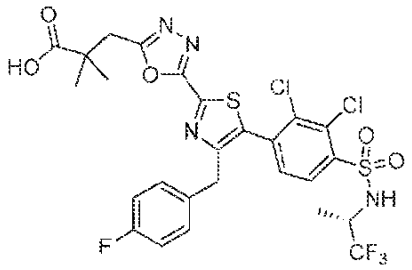
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/7) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/7) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79-7.58 (m, 4H), 5.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.74-2.50 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 659.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/32: (*S*)-3-(5-(5-(2-(Diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-trilluorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/4) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(difloromethil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 4H), 6.66 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 695.2 $[M+H]^+$.

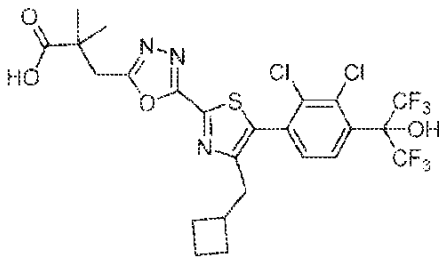
Örnek 3/33: (*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/4) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.57 (br s, 1H), 9.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10-

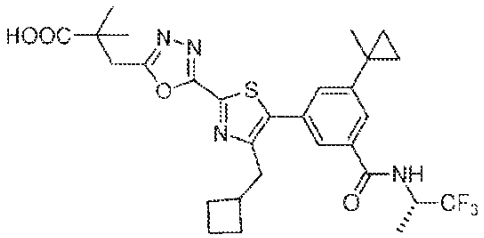
7.01 (m, 4H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.27-1.25 (m, 9H). MS (ESI): m/z 681.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/34: 3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 4-(4-bromo-2,3-diklorobenzil)-1,1-dimetilmorfolin (Ara Ürün 6) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.04-7.91 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 4H), 1.37 (s, 6H). MS (ESI): m/z 632.0 $[M+H]^+$.

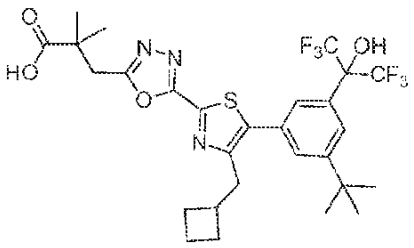
Örnek 3/35: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(3-(1-metilsiklopropy1)-5-((1,1,1-trifloropropan-2-il)karbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-3-bromo-5-(1-

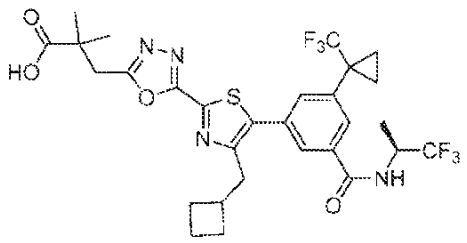
metilsiklopropil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzamid (Ara Ürün 10) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.49-1.45 (m, 6H), 1.34-1.33 (m, 6H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H). MS (ESI): m/z 591.1 $[M+H]^+$.

Örnek 3/36: 3-(5-(5-(3-(*tert*-Bütil)-5-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



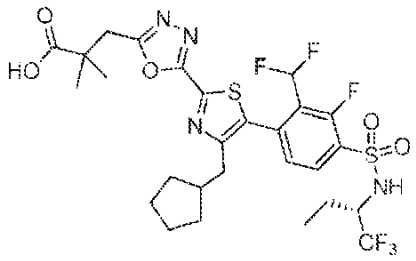
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-N-(tert-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 2-(3-bromo-5-(*tert*-bütil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 8) kullanılmıştır. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ ppm 7.80 (m, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.27-3.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 6H), 1.38 (s, 9H). MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/37: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(3-(1-(trifluorometil)siklopropil)-5-((1,1,1-trifloropropan-2-il)karbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-3-bromo-5-(1-(triflorometil)siklopropil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzamid (Ara Ürün 9) kullanılmıştır. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (*d*, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 5H), 1.32 (s, 6H), 1.11 (s, 2H). MS (ESI): m/z 645.2 $[M+H]^+$.

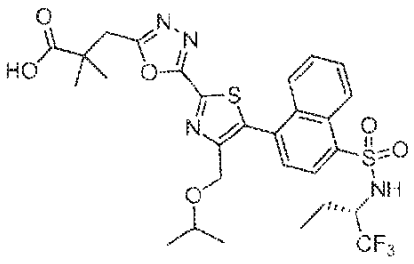
Örnek 3/38: (*S*)-3-(5-(4-(Siklopentilmetil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/9) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-

floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.08-8.04 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 52.4 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.61 (br s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.99-0.95 (m, 2H). MS (ESI): m/z 669.0 $[M+H]^+$.

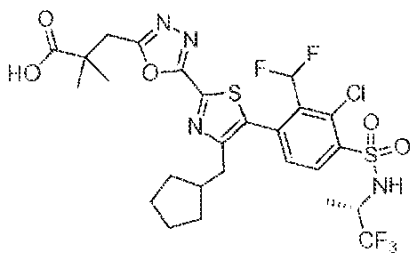
Örnek 3/39: (*S*)-3-(5-(4-(Izopropoksimetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/10) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/8) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.61 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 4H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 1.65-1.40 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 640.9 $[M+H]^+$.

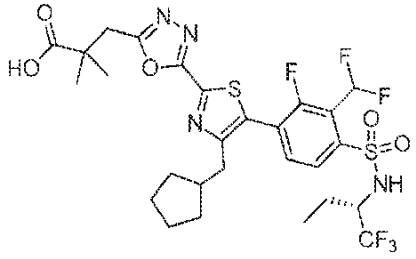
Örnek 3/40: (*S*)-3-(5-(5-(3-Kloro-2-(difloromethil)4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)4-

(siklopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



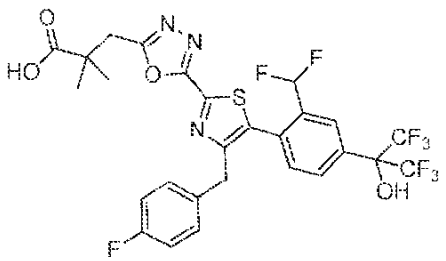
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/9) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-Bromo-2-kloro-3-(diflorometil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/20) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.58 (br s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.64-2.18 (m, 3H), 1.61 (br s, 2H), 1.42-1.41 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 9H), 1.25-1.00 (m, 2H). MS (ESI): m/z 671.0 $[M+H]^+$.

Örnek 3/41: (*S*)-3-(5-(4-(Siklopentilmetil)-5-(3-(diflorometil)-2-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklopentilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/9) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2-(difloromethil)-3-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/21) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.58 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.77 (t, J = 51.0 Hz, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.70-1.42 (m, 8H), 1.28 (m, 6H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 669.2 [M+H]$^+$.

Örnek 3/42: 3-(5-(5-(2-(*tert*-Bütil)4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit

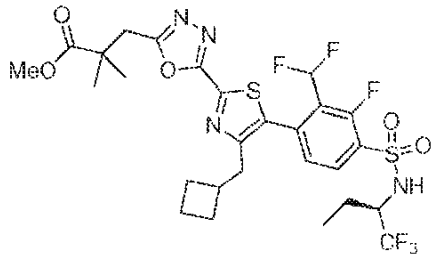


Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(4-florobenzil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 2/4) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-(difloromethil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 11) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.57 (m, 1H), 9.20 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08-6.87

(m, 5H), 3.98 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.27 (m, 6H). MS (ESI): m/z 654.2 $[M+H]^+$.

Örnek 3/43: Adım a

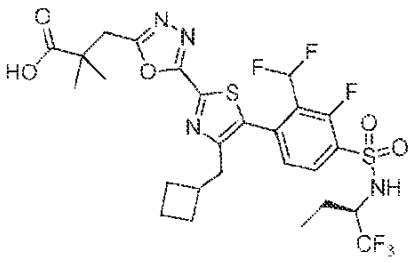
(*R*)-Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(2-(difloro metil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



DME (20 mL) içindeki metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (500 mg, 1.49 mmol, Ara Ürün 2) ve (*R*)-4-bromo-3-(difloro metil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il) benzensülfonamid (700 mg, 1.69 mmol, Ara Ürün 4/22) solüsyonuna potasyum karbonat (400 mg, 2.89 mmol), pivalik asit (85 mg, 0.83 mmol), trisikloheksilfosfin tetrafloroborat (100 mg, 0.27 mmol) ve paladyum asetat (100 mg, 0.45 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 115°C'de 2 sa karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra buraya su (25 mL) ve EtOAc (15 mL) ilave edilmiştir. Katmanlar karıştırılmıştır ve ayrılmıştır ve sulu katman ilave etil asetat (15 mL x 3) ile tekrar özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar su (10 mL x 3) ve akabinde tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır. Deriştirme işleminden sonra elde edilen kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 15:1 → 3:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 3/43

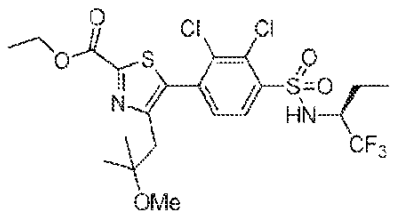
(*R*)-3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



MeOH (6 mL), THF (6 mL) ve su (3 mL) içindeki (*R*)-metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(N-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (600 mg, 0.90 mmol, Örnek 3/43, adım a) ve LiOH (190 mg, 7.93 mmol) karışımı oda sıcaklığında 6 sa karıştırılmıştır. Deriştirme işleminden sonra kalıntı, su (12 mL) ve EtOAc (6 mL) arasında bölüştürülmüştür. Katmanlar ayrılmıştır ve sulu katman ilave EtOAc (6 mL x 2) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. EtOAc (5 mL) içinde çözündürme, heptan (20 mL) ile muamele ve kuruyana kadar deriştirme sonucunda başlık bileşiği bir katı olarak elde edilmiştir. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 52.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.78 - 2.50 (m, 3H), 2.01 - 1.47 (m, 8H), 1.43 (s, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 655.1 $[M+H]^+$.

Örnek 4: Adım a

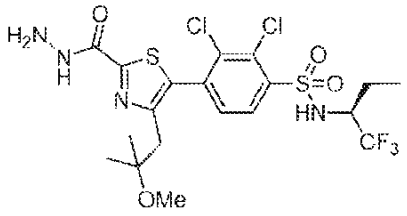
(*S*)-Etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat



DMA (30 mL) içindeki etil 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat (490 mg, 2.02 mmol, Ara Ürün 1/4) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (830 mg, 2.00 mmol, Ara Ürün 4/3) solüsyonuna N_2 atmosferi altında $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (200 mg, 0.54 mmol), pivalik asit (200 mg, 2.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (200 mg, 0.90 mmol) ve K_2CO_3 (550 mg, 4.0 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 110°C'ye ısıtılmıştır ve gece boyunca karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır ve akabinde su (50 mL) ve EtOAc (50 mL) ilave edilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır, sulu katman EtOAc (50 mL x 3) ile özütlenmiştir ve birleştirilen organik katmanlar kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 1:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 4: Adım b

(*S*)-2,3-Dikloro-4-(2-(hidrazinkarbonil)4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid

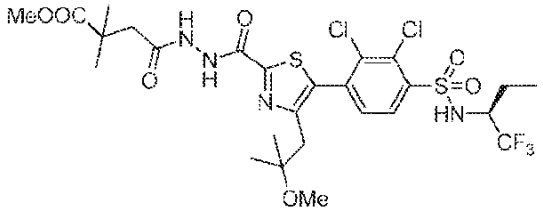


Etanol (10 mL) içindeki (*S*)-etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat (550 mg, 0.96 mmol, Örnek 4, adım a) ve hidrazin monohidrat (0.5 mL) karışımı 50°C'de 4 sa

karıştırılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı, başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 4: Adım c

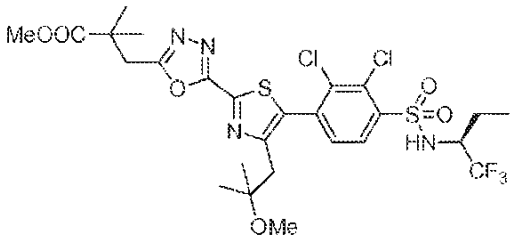
(*S*)-Metil 4-(2-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat



Asetonitril (10 mL) içindeki (*S*)-2,3-dikloro-4-(2-(hidrazinkarbonil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (440 mg, 0.78 mmol, Örnek 4, adım b), 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (220 mg, 1.4 mmol), HATU (530 mg, 1.4 mmol) ve TEA (0.5 mL) solüsyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (DCM/MeOH = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 4: Adım d

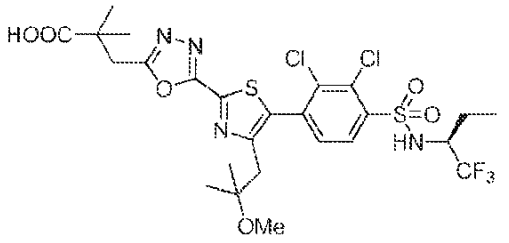
(*S*)-Metil 3-(5-(5-(2,3-dikloro4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



DCM (5 mL) içindeki (*S*)-metil 4-(2-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat (159 mg, 0.226 mmol, Örnek 4, adım c), TsCl (87 mg, 0.46 mmol) ve TEA (0.1 mL) karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc/PE = 4:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 4

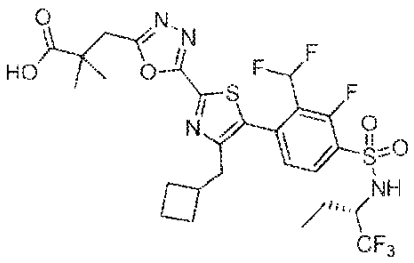
(*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



MeOH (4 mL) ve su (2 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(5-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (91 mg, 0.13 mmol, Örnek 4, adım d) ve $LiOH \cdot H_2O$ (11 mg, 0.26 mmol) karışımı gece boyunca oda

sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım kuruyana kadar konsantre edilmiştir, buraya su (10 mL) ilave edilmiştir ve sulu katman EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.58 (br s, 1H), 9.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 673.0 $[M+H]^+$.

Örnek 4/1: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2-(difloro metil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



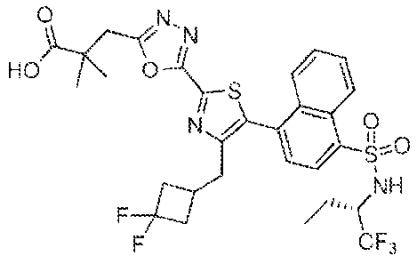
Başlık bileşiği, Örnek 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(difluorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.29 (s, 2H),

2.70-2.59 (m, 3H), 1.96-1.54 (m, 8H), 1.43 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 655.1 $[M+H]^+$.

Örnek 4/1'in alternatif sentezi

Başlık bileşiği, Örnek 3/43'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*R*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır.

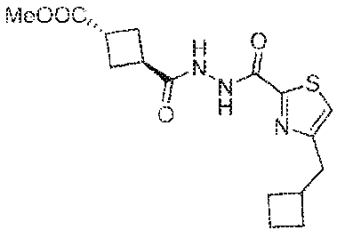
Örnek 4/2: (*S*)-3-(5-(4-((3,3-Diflorosiklobütil)metil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 4'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında 4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-karboksilat yerine etil 4-((3,3-diflorosiklobütil)metil)tiazol-2-karboksilat (Ara Ürün 1/9) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/8) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.71 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 5.25 (br s, 1H), 3.86 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 0.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 673.1 $[M+H]^+$.

Örnek 5: Adım a

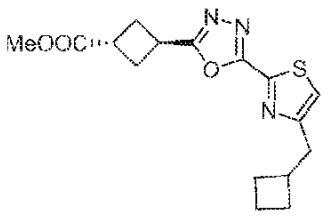
***trans*-Metil 3-(2-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinkarbonil)siklobütankarboksilat**



Asetonitril (12 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbohidrazit (260 mg, 1.23 mmol, Ara Ürün 2, adım a), *trans*-3-(metoksikarbonil)siklobütankarboksilik asit (395 mg, 2.5 mmol), HATU (950 mg, 2.5 mmol) ve TEA (0.8 mL) solüsyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Karışım su (30 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (30 mL x 4) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 1:2) ile saflaştırılmıştır.

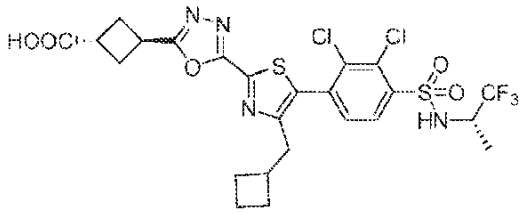
Örnek 5: Adım b

***trans*-Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)siklobütankarboksilat**



DCM (5 mL) içindeki *trans*-metil 3-(2-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinkarbonil)siklobütankarboksilat (185 mg, 0.526 mmol, Örnek 5, adım a), TsCl (475 mg, 2.49 mmol) ve TEA (0.8 mL) karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım su (20 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (25 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 2:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 5: *trans*-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro4-(*N*-((*S*)-1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)siklobütankarboksilik asit

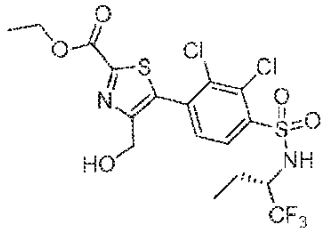


Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine *trans*-metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)siklobütankarboksilat (Örnek 5, adım b) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.75-2.64 (m, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.57-

1.47 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 639.0 $[M+H]^+$.

Örnek 6: Adım a

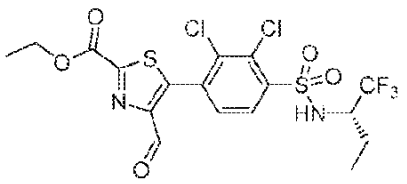
(*S*)-Etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(hidroksimetil)tiazol-2-karboksilat



DMA (30 mL) içindeki etil 4-(hidroksimetil)tiazol-2-karboksilat (0.94 g, 5.0 mmol, Ara Ürün 1/7), (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (2.1 g, 5.0 mmol, Ara Ürün 4/3), $Pd(OAc)_2$ (400 mg, 1.8 mmol), $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (400 mg, 1.1 mmol), PivOH (400 mg, 3.9 mmol) ve Na_2CO_3 (1.1g, 10 mmol) karışımı gece boyunca 90°C'de ısıtılmıştır, oda sıcaklığına soğutulmuştur, su (150 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (70 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 2:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 6: Adım b

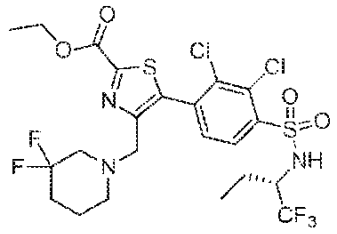
(*S*)-Etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-formiltiazol-2-karboksilat



DCM (10 mL) içindeki (*S*)-etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(hidroksimetil)tiazol-2-karboksilat (520 mg, 1.0 mmol, Örnek 6, adım a) ve MnO_2 (870 mg, 10.0 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde bir Celite® pedi üzerinden filtrelenmiştir ve süzüntü, bir sonraki adımda doğrudan kullanılan başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 6: Adım c

(*S*)-Etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-karboksilat

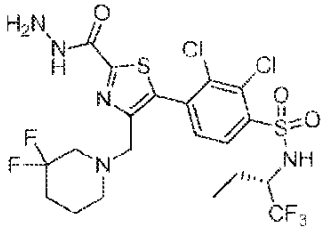


MeOH (10 mL) içindeki ham (*S*)-etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-formiltiazol-2-karboksilat (477 mg, 0.919 mmol, Örnek 6, adım b), 3,3-difloropiperidin (220 mg, 1.84 mmol) ve HOAc (3 damla) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. $NaBH(OAc)_3$ (390 mg, 1.84 mmol) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (20 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (20 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur,

filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi jel olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 3:2) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 6: Adım d

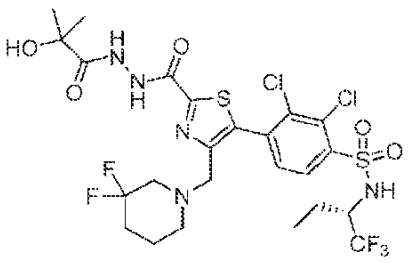
(*S*)-2,3-Dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



EtOH (10 mL) içindeki (*S*)-etil 5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-karboksilat (350 mg, 0.56 mmol, Örnek 6, adım c) ve hidrazin hidrat (0.4 mL) solüsyonu 50°C'de 4 sa karıştırılmıştır, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

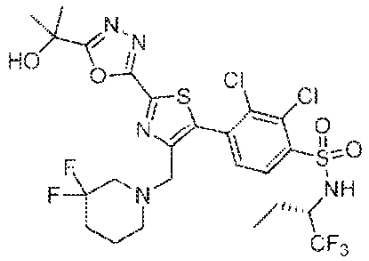
Örnek 6: Adım e

(*S*)-2,3-Dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(2-(2-hidroksi-2-metilpropanoil)hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid



MeCN (5 mL) içindeki (*S*)-2,3-dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (130 mg, 0.21 mmol, Örnek 6, adım d), 2-hidroksi-2-metilpropanoik asit (42 mg, 0.40 mmol), HATU (114 mg, 300 µmol) ve TEA (0.1 mL) solüsyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (20 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (20 mL x 4) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (DCM/MeOH = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 6: (*S*)-2,3-Dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroksipropan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid

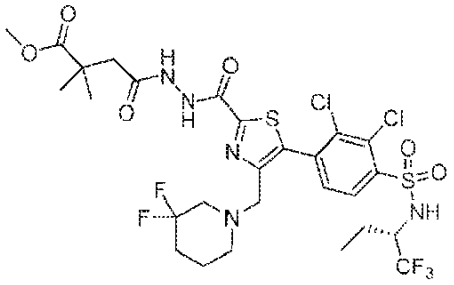


DCM (10 mL) içindeki (*S*)-2,3-dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(2-(2-hidroksi-2-metilpropanoil)hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (75 mg, 0.11 mmol, Örnek 6, adım e), TsCl (42 mg, 0.22 mmol) ve TEA (0.05 mL) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc/PE = 4:1) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6): δ ppm 9.02 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 10H), 1.45-1.35 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 678.0 $[M+H]^+$.

Örnek 7: Adım a

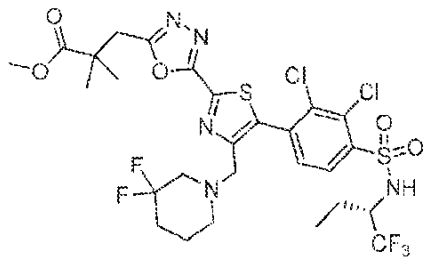
(*S*)-Metil 4-(2-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat



MeCN (5 mL) içindeki (*S*)-2,3-dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (130 mg, 0.21 mmol, Örnek 6, adım d), 4-metoksi-3,3-dimetil-4-oksobütanoik asit (64 mg, 0.40 mmol), HATU (150 mg, 0.40 mmol) ve TEA (0.1 mL) solüsyonu oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (20 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (20 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (DCM/MeOH = 10:1) ile saflaştırılmıştır.

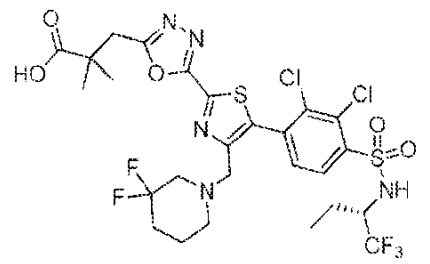
Örnek 7: Adım b

(*S*)-Metil 3-(5-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



DCM (10 mL) içindeki (*S*)-metil 4-(2-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat (105 mg, 0.140 mmol, Örnek 7, adım a), TsCl (42 mg, 0.22 mmol) ve TEA (0.05 mL) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuryana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc/PE = 2:1) ile saflaştırılmıştır.

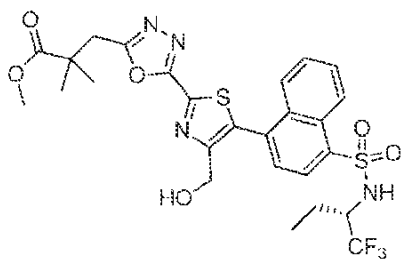
Örnek 7: (*S*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



MeOH (4 mL) ve su (2 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(5-(5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (63 mg, 96 µmol, Örnek 7, adım b) ve $LiOH \cdot H_2O$ (11 mg, 0.27 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir, su (10 mL) ile seyreltilmiştir, 0.1 M sulu HCl ile pH 7 seviyesine ayarlanmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.12 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720.0 $[M+H]^+$.

Örnek 8: Adım a

(*S*)-Metil 3-(5-(4-(hidroksimetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat

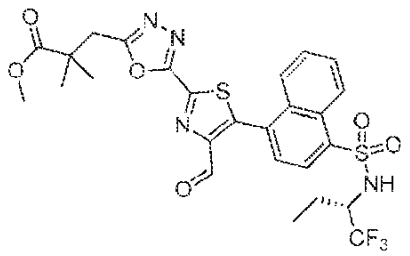


DMA (30 mL) içindeki (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (790 mg, 2.0 mmol, Ara Ürün 4/8) ve metil 3-(5-(4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-

il)-2,2-dimetilpropanoat (600 mg, 2.0 mmol, Ara Ürün 2/5) solüsyonuna bir N_2 atmosferi altında $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (160 mg, 0.44 mmol), PivOH (160 mg, 1.6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (160 mg, 0.71 mmol) ve K_2CO_3 (560 mg, 4 mmol) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca 110°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır, su (60 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (60 mL x 4) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 1:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 8: Adım b

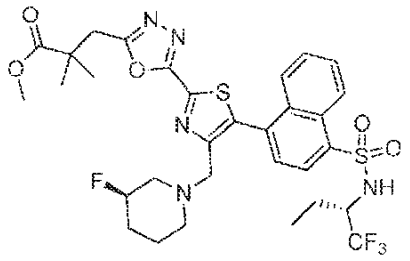
(*S*)-Metil 3-(5-(4-formil-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



DCM (20 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(5-(4-(hidroksimetil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (620 mg, 1.0 mmol, Örnek 8, adım a) solüsyonuna aktif MnO_2 (440 mg, 5.0 mmol) ilave edilmiştir ve siyah süspansiyon oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde bir Celite® pedi üzerinden filtrelenmiştir ve bir sonraki adımda doğrudan kullanılan ham başlık bileşiğini bir kahverengi katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

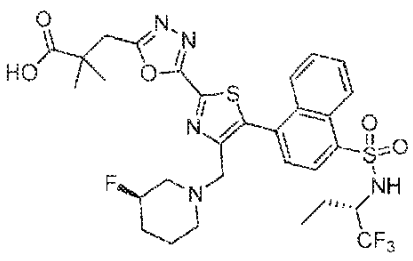
Örnek 8: Adım c

Metil 3-(5-(4-(((*R*)-3-floropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



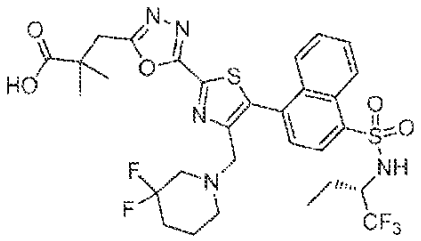
THF (8 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(5-(4-formil-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (240 mg, 0.39 mmol, Örnek 8, adım b) solüsyonuna (*R*)-3-floropiperidin (83 mg, 0.80 mmol) ve HOAc (3 damla) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Kısımlar halinde $NaBH(OAc)_3$ (170 mg, 0.80 mmol) ilave edilmiştir ve karışım 4 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde buz ile seyreltilmiştir ve EtOAc (20 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 2/3) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 8: 3-(5-(4-(((*R*)-3-Floropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



MeOH (4 mL) ve su (2 mL) içindeki metil 3-(5-(4-(((*R*)-3-floropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (80 mg, 0.12 mmol, Örnek 8, adım c) ve $LiOH \cdot H_2O$ (25 mg, 0.60 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir, su (10 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87-7.69 (m, 4H), 4.31 (d, *J* = 38.4 Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 7H), 1.25-1.23 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 684.0 $[M+H]^+$.

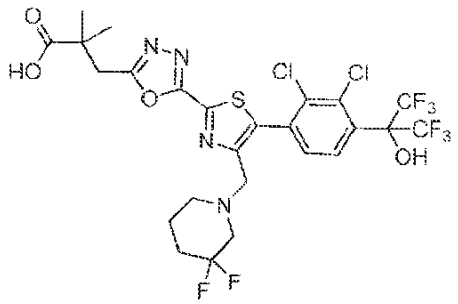
Örnek 8/1: (*S*)-3-(5-(4-((3,3-Difloropiperidin-1-il)metil)-5-(4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)naftalen-1-il)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 8'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında (*R*)-3-floropiperidin yerine 3,3-difloropiperidin kullanılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79-

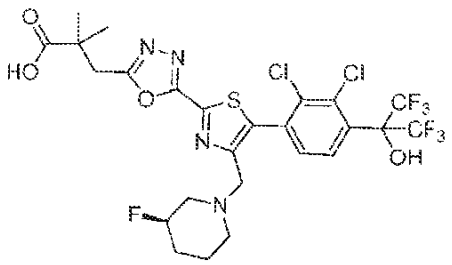
7.75 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 1.99-1.83 (m, 5H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 0.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 702.1 [M+H]+.

Örnek 8/2: 3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 8'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid yerine 2-(4-bromo-2,3-diklorofenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 6) ve c adımında (*R*)-3-floropiperidin yerine 3,3-difloropiperidin kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.85 (br s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.40-3.27 (m, 4H), 3.11 (br s, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 6H). MS (ESI): m/z 697.1 $[M+H]^+$.

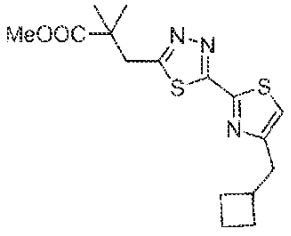
Örnek 8/3: (*R*)-3-(5-(5-(2,3-Dikloro-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)4-((3-floropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 8'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)naftalin-1-sülfonamid yerine 2-(4-bromo-2,3-diklorofenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 6) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.75 (br s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.55-2.21 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.30-1.27 (m, 1H). MS (ESI): m/z 679.1 $[M+H]^+$.

Örnek 9: Adım a

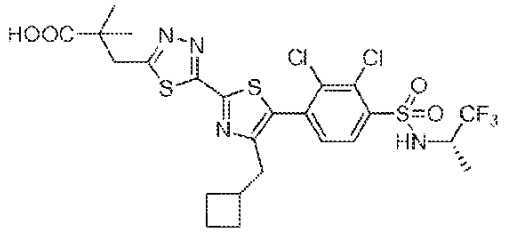
Metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat



Tolüen (2.5 mL) içindeki metil 4-(2-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbonil)hidrazinil)-2,2-dimetil-4-oksobütanoat (220 mg, 0.63 mmol, Ara Ürün 2, adım b) ve Lawesson reaktifi (283 mg, 0.700 mmol) karışımı gece boyunca 110°C'de karıştırılmıştır. Karışım su (10 mL) içerisine boşaltılmıştır ve EtOAc (15 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve

kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 2:1) ile saflaştırılmıştır.

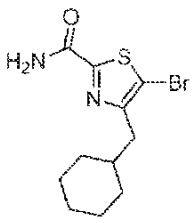
Örnek 9: (*S*)-3-(5-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Örnek 9, adım a) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H). MS (ESI) m/z 657.0 $[M+H]^+$.

Örnek 10: Adım a

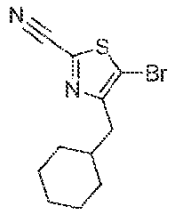
5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksamid



Susuz EtOH (70 mL) içerisinden -20°C'de 7 dk boyunca bir NH_3 gaz akımı geçirilmiştir. Akabinde buraya EtOH (5 mL) içindeki etil 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (1.00 g, 3.00 mmol, WO2013/178362'de tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, Örnek 6, adım 3) solüsyonu ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon, başlık bileşiğini bir soluk sarı katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 10: Adım b

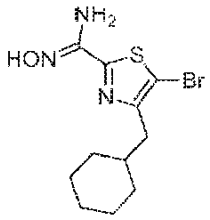
5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karbonitril



susuz DCM (5 mL) içindeki 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksamid (660 mg, 2.17 mmol, Örnek 10, adım a) ve TEA (1.01 g, 10.9 mmol) solüsyonuna 0°C'de N_2 atmosferi altında TFAA (1.37 g, 6.51 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon 0°C'de 2 sa karıştırılmıştır. Elde edilen solüsyon su ile bastırılmıştır ve iki kere DCM ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 10: Adım c

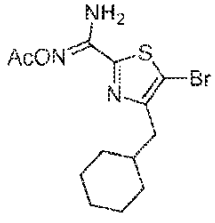
5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)-*N*'-hidroksitiazol-2-karboksimidamid



Susuz EtOH (5 mL) içindeki 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karbonitril (600 mg, 2.10 mmol, Örnek 10, adım b) ve TEA (636 mg, 6.30 mmol) solüsyonuna hidroksilamin hidroklorür (438 mg, 6.30 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca geri akış altında ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğumaya bırakıldıktan sonra elde edilen solüsyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 10/1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 10: Adım d

***N*'-Asetoksi-5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksimidamid**

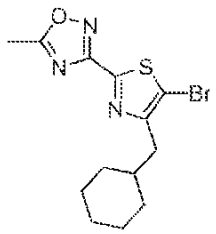


Piridin (5 mL) içinde karıştırılan 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)-*N*'-hidroksitiazol-2-karboksimidamid (460 mg, 1.44 mmol, Örnek 10, adım c) solüsyonuna Ac_2O (300 mg, 2.89 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon gece boyunca 50°C'de

ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğumaya bırakıldıktan sonra elde edilen solüsyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir kirli beyaz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 6/1) ile saflaştırılmıştır.

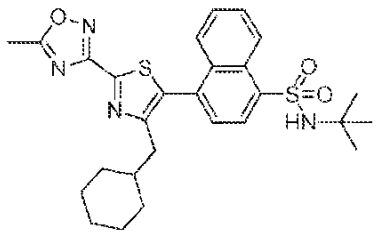
Örnek 10: Adım e

3-(5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol



Bir DMF (5 mL) ve su (1 mL) karışımı içindeki *N*'-asetoksi-5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksimidamid (472 mg, 1.31 mmol, Örnek 10, adım d) solüsyonuna NaOAc (108 mg, 1.31 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon geri akış sıcaklığında 5 sa ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğumaya bırakıldıktan sonra solüsyon su ile bastırılmıştır ve iki kere DCM ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 8/1) ile saflaştırılmıştır.

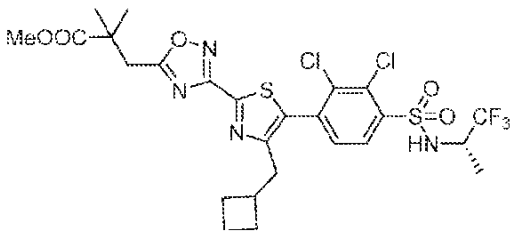
Örnek 10: *N*-(*tert*-Bütil)-4-(4-(sikloheksilmetil)-2-(5-metil-1,2,4-oksadiazol-3-il)tiazol-5-il)naftalin-1-sülfonamid



DME (5 mL) içindeki 3-(5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-5-metil-1,2,4-oksadiazol (100 mg, 0.29 mmol, Örnek 10, adım e), *N*-(*tert*-bütil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (142 mg, 0.365 mmol, Ara Ürün 18), 2 M sulu Na_2CO_3 (2.4 mL) ve $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 30 µmol) solüsyonu gece boyunca azot altında geri akış sıcaklığında ısıtılmıştır. Elde edilen solüsyon oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır ve EtOAc ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 2/1) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.55 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (br s, 2H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 1.00-0.87 (m, 3H), 0.61-0.53 (m, 2H). MS (ESI): m/z 525.2 $[M+H]^+$.

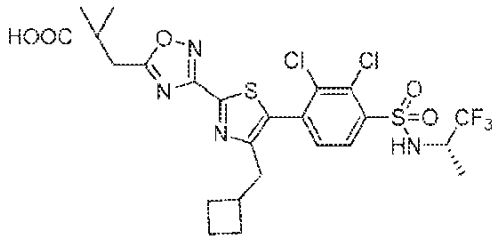
Örnek 11: Adım a

(*S*)-Metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



DMA (2 mL) içindeki metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (145 mg, 0.432 mmol, Ara Ürün 3), (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (170 mg, 0.43 mmol, Ara Ürün 4/2), K_2CO_3 (120 mg, 0.86 mmol), $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0.10 mmol), $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (20 mg, 58 µmol) ve PivOH (10 mg, 86 µmol) solüsyonu gece boyunca 95°C'de argon altında ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır, EtOAc ve su arasında bölüştürülmüştür ve katmanlar ayrılmıştır. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir açık sarı katı olarak vermek üzere preparatif TLC (EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

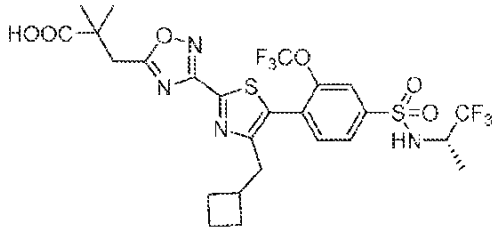
Örnek 11: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



MeOH (2 mL) ve su (1 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (126 mg, 0.192 mmol, Örnek 11, adım a) ve $LiOH \cdot H_2O$ (43 mg, 1.0 mmol) karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karışım konsantre edilmiştir ve buraya sulu HCl (1 M, 10 mL) ilave edilmiştir. Sulu faz EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre

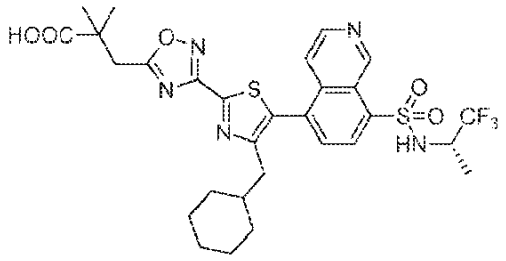
edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.76-2.67 (m, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 11H). MS (ESI): m/z 641.2 $[M+H]^+$.

Örnek 11/1: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2-(trifloırometoksi)-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



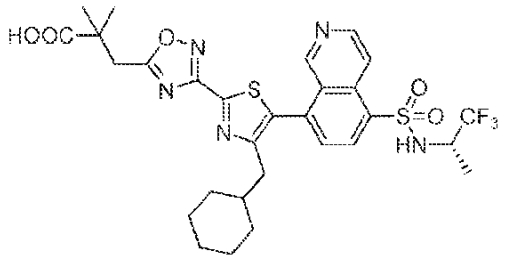
Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(trifloırometoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/14) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 656.7 $[M+H]^+$.

Örnek 11/2: (*S*)-3-(3-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/1) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1 -trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/16) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.30 (s, 6H), 1.10-0.90 (m, 6H), 0.61-0.58 (m, 2H). MS (ESI) m/z 652.2 $[M+H]^+$.

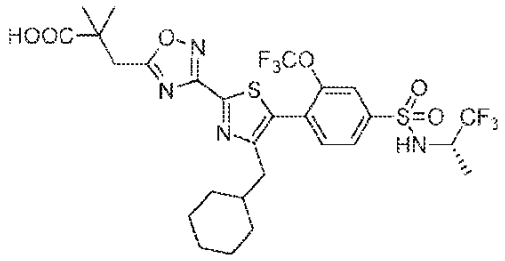
Örnek 11/3: (*S*)-3-(3-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(5-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)suflamoyl)izokinolin-8-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-

dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/1) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-8-kloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-5-sülfonamid (Ara Ürün 4/17) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 5H), 1.42 (s, 6H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.17-0.99 (m, 3H), 0.70-0.64 (m, 2H). MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$.

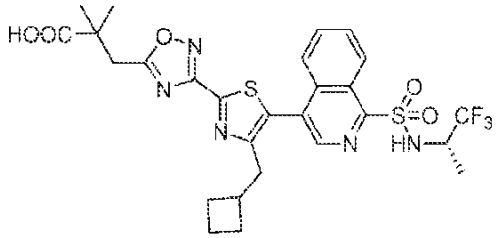
Örnek 11/4: (*S*)-3-(3-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(2-(triflorometoksi)-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/1) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-3-(triflorometoksi)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/14) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.92-7.90 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.63-1.55 (m,

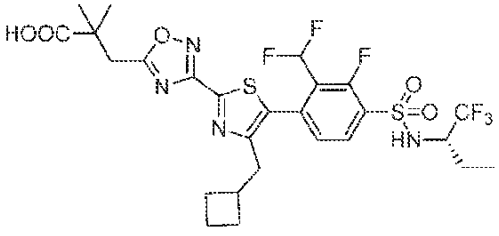
5H), 1.46-1.44 (m, 9H), 1.21-1.04 (m, 3H), 0.79-0.72 (m, 2H). MS (ESI): m/z 685.1 $[M+H]^+$.

Örnek 11/5: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(1-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-4-il)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-1-sülfonamid (Ara Ürün 4/19) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.02-9.00 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 3H), 5.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 8H). MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$.

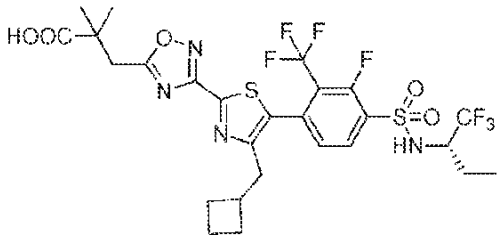
Örnek 11/6: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2-(difloro metil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-

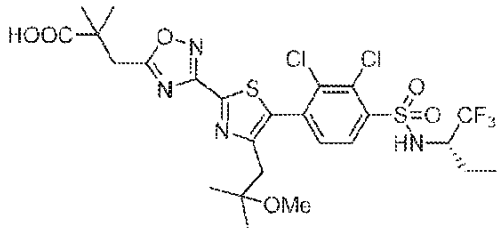
bromo-3-(difloro metil)-2-floro-*N*-(1,1,1 -triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.88-1.57 (m, 6H), 1.37 (s, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 655.1 $[M+H]^+$.

Örnek 11/7: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)-2-(trifloro metil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



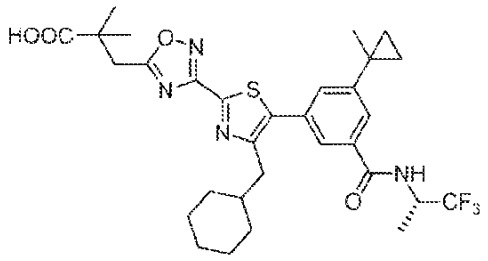
Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)-3-(trifloro metil)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/9) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.01-1.51 (m, 8H), 1.38 (s, 6H), 1.07-0.97 (m, 3H). MS (ESI): m/z 673.1 $[M+H]^+$.

Örnek 11/8: (*S*)-3-(3-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(2-metoksi-2-metilpropil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/2) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/3) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.26 (m 2H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.12-1.06 (m, 9H). MS (ESI): m/z 673.1 $[M+H]^+$.

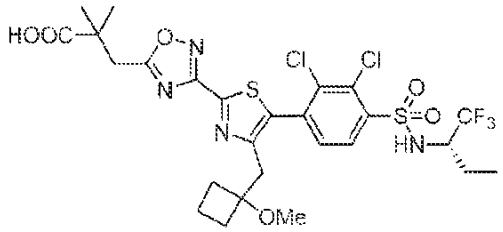
Örnek 11/9: (*S*)-3-(3-(4-(Sikloheksilmetil)-5-(3-(1-metilsiklopropil)-5-((1,1,1-trifloropropan-2-il)karbamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-

(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/1) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-3-bromo-5-(1-metilsiklopropil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzamid (Ara Ürün 10) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.75-1.44 (m, 12H), 1.35 (s, 6H), 1.06-1.01 (m, 3H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 4H). MS 619.3 (ESI) m/z $[M+H]^+$.

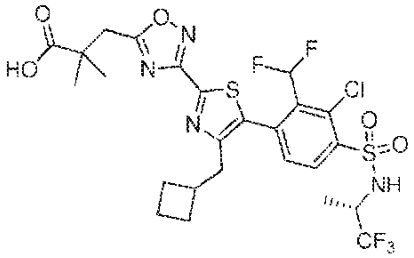
Örnek 11/10: (*S*)-3-(3-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((1-metoksisiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-((1-metoksisiklobütil)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 3/4) ve (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/3) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.91-1.86 (m,

1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.11-1.08 (m, 3H). MS (ESI): 685.0 $[M+H]^+$.

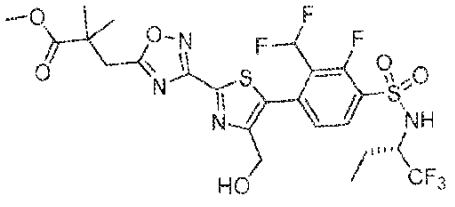
Örnek 11/11: (*S*)-3-(3-(5-(3-Kloro-2-(diflorometil)-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 11'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2-kloro-3-(diflorometil)-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/20) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.24 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 52.5 Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 3H), 1.90 (br s, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 657.1 $[M+H]^+$.

Örnek 12: Adım a

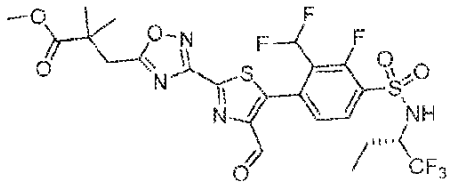
(*S*)-Metil 3-(3-(5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



DMA (2 mL) içindeki metil 3-(3-(4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (122 mg, 0.410 mmol, Ara Ürün 3/3), (*S*)-4-bromo-3-(difloromethil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (169 mg, 0.408 mmol, Ara Ürün 4) ve Na_2CO_3 (87 mg, 0.82 mmol) solüsyonuna Ar altında $P(Cy)_3 \cdot HBF_4$ (45 mg, 0.12 mmol), PivOH (15 mg, 0.15 mmol) ve $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0.18 mmol) ilave edilmiştir. Solüsyon gece boyunca 95°C'de karıştırılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc ve su ile seyreltilmiştir ve katmanlar ayrılmıştır. Organik katman su ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuryana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 1:4) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 12: Adım b

(*S*)-Metil 3-(3-(5-(2-(difloromethil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-formiltiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat

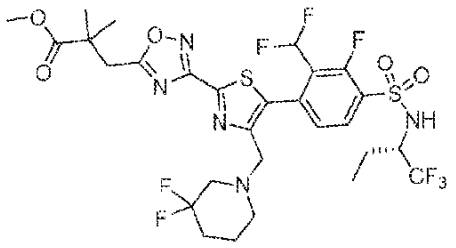


DCM (8 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(3-(5-(2-(difloromethil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(hidroksimetil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (315 mg, 500 µmol, Örnek 12, adım a) solüsyonuna aktif MnO_2 (260 mg, 3.00 mmol) ilave edilmiştir ve karışım oda sıcaklığında 2 sa karıştırılmıştır, bir Celite®

pedi üzerinden filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 12: Adım c

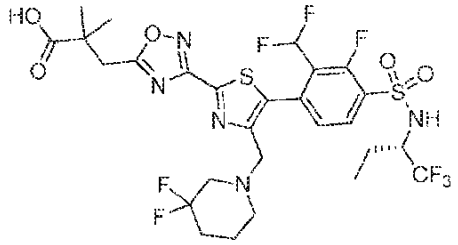
(S)-Metil 3-(3-(5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



THF (5 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(3-(5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-formiltiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (240 mg, 0.38 mmol, Örnek 12, adım b) solüsyonuna 3,3-difloropiperidin (92 mg, 0.76 mmol) ve HOAc (3 damla) ilave edilmiştir ve karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Kısımlar halinde $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0.84 mmol) ilave edilmiştir ve karıştırma işlemi 4 sa daha sürdürülmüştür. Reaksiyon karışımı akabinde buz ile seyreltilmiştir ve EtOAc (15 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir katı olarak vermek üzere preparatif TLC (PE/EtOAc = 1/1) ile saflaştırılmıştır.

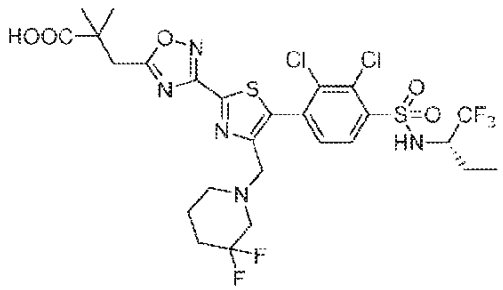
Örnek 12: (*S*)-3-(3-(5-(2-(Diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-

1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



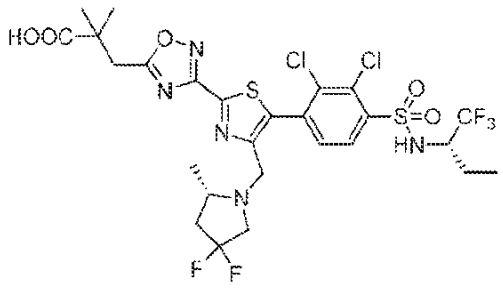
MeOH (8 mL) ve su (4 mL) içindeki (*S*)-metil 3-(3-(5-(2-(difloromethil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat (90 mg, 0.12 mmol, Örnek 12, adım c) ve $LiOH \cdot H_2O$ (27 mg, 0.64 mmol) solüsyonu gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde kuruyana kadar konsantre edilmiştir, su (15 mL) ile seyreltilmiştir, sulu HCl (2 N) ile pH 7 seviyesine ayarlanmıştır ve EtOAc (8 mL x 3) ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.56 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.36 (br s, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.38 (s, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720.1 $[M+H]^+$.

Örnek 12/1: (*S*)-3-(3-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/3) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720.0 $[M+H]^+$.

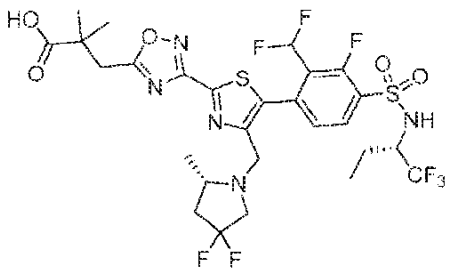
Örnek 12/2: 3-(3-(5-(2,3-Dikloro-4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(((*S*)4,4-difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/3) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-

metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülmüştür) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720.1 $[M+H]^+$.

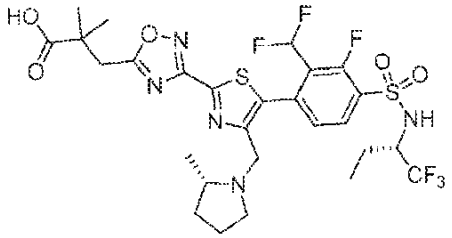
Örnek 12/3: 3-(3-(4-(((*S*)-4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülmüştür) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, J= 6.0 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 720.2 $[M+H]^+$.

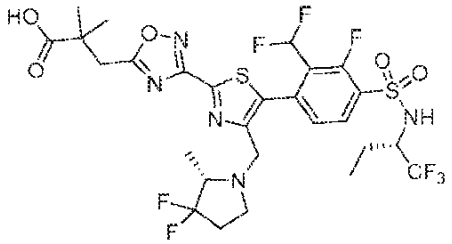
Örnek 12/4: 3-(3-(5-(2-(Diflorometil)-3-floro-4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)-4-(((*S*)-2-metilpirrolidin-

1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-2-metilpirrolidin kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 52.5 Hz, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 10.5 Hz, 6H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 684.2 $[M+H]^+$.

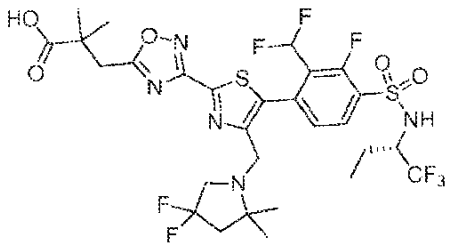
Örnek 12/5: 3-(3-(4-(((*S*)-3,3-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difloromethil)-3-floro-4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-3,3-difloro-2-metilpirrolidin (Ara Ürün 17, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza

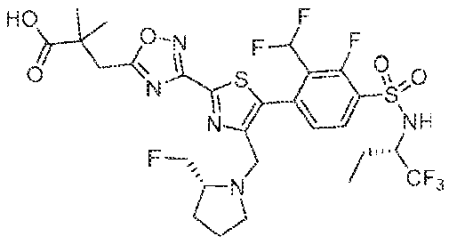
dönüştürülmüştür) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84-6.62 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.92-2.91 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.36 (s, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 3H). MS (ESI): m/z 720.0 $[M+H]^+$.

Örnek 12/6: (*S*)-3-(3-(4-((4,4-Difloro-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(diflorometil)-3-floro-4-(*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3,3-difloropiperidin yerine 4,4-difloro-2,2-dimetilpirrolidin kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 52.5 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (s, 6H). MS (ESI): m/z 734.0 $[M+H]^+$.

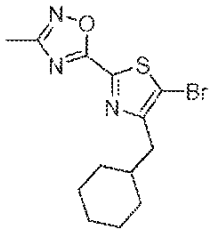
Örnek 12/7: 3-(3-(5-(2-(Diflorometil)-3-floro-4-(*N*-((*S*)-1,1,1-triflorobütan-2-il)sülfamoil)fenil)4-(((*R*)-2-(florometil)pirrolidin-1-il)metil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 12'nin sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*R*)-2-(florometil)pirrolidin kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 52.5 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.19-3.92 (m, 4H), 3.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 3H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 702.2 $[M+H]^+$.

Örnek 13: Adım a

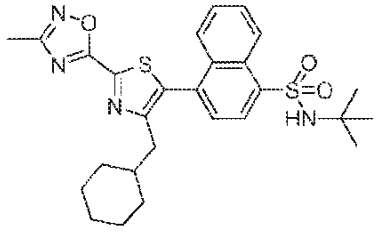
5-(5-Bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-il)-3-metil-1,2,4-oksadiazol



Tolüen (10 mL) içinde karıştırılan etil 5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tiazol-2-karboksilat (200 mg, 0.602 mmol, WO2013/178362'de tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, Örnek 6, adım 3) solüsyonuna *N*-hidroksiasetimidamid (67 mg, 0.90 mmol) ve K_2CO_3(126 mg, 0.904 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon 24 sa boyunca geri akışa bırakılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra elde edilen solüsyon EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana

kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1/5) ile saflaştırılmıştır.

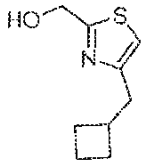
Örnek 13: *N*-(*tert*-Bütil)-4-(4-(sikloheksilmetil)-2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)tiazol-5-il)naftalin-1-sülfonamid



DME (5 mL) içindeki 5-(5-bromo-4-(sikloheksilmetil)tbiazol-2-il)-3-metil-1,2,4-oksadiazol (100 mg, 0.292 mmol, Örnek 13, adım a), *N*-(*tert*-bütil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)naftalin-1-sülfonamid (142 mg, 0.366 mmol, Ara Ürün 18), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 29 µmol) ve Na_2CO_3 (su içinde 2 M, 1.6 mL, 3.2 mmol) solüsyonu 15 dk boyunca azot ile arındırılmıştır ve akabinde gece boyunca geri akış altında ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğumaya bırakıldıktan sonra elde edilen solüsyon EtOAc ve su ile seyreltilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve sulu katman EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir, kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (EtOAc/PE = 1/1) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.46-1.44 (m, 5H), 1.09 (s, 9H), 1.04-0.85 (m, 3H), 0.67-0.59 (m, 2H). MS (ESI): m/z 525.2 $[M+H]^+$.

Örnek 14: Adım a

(4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-il)metanol



MeOH (10 mL) içindeki etil 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karboksilat (600 mg, 2.7 mmol, Ara Ürün 1) solüsyonuna 0°C'de yavaşça $NaBH_4$ (310 mg, 8.1 mmol) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 6 sa karıştırılmıştır. Akabinde su ilave edilmiştir ve karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

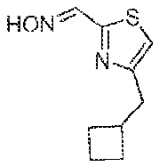
Örnek 14: Adım b

4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-karbaldehit

Aseton (10 mL) içindeki (4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)metanol (330 mg, 1.8 mmol, Örnek 14, adım a) ve IBX (1.0 g, 3.6 mmol) solüsyonu gece boyunca geri akış altında ısıtılmıştır. Karışım soğumaya bırakılmıştır, filtrelenmiştir ve süzüntü, başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 14: Adım c

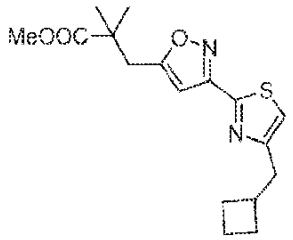
4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-karbaldehit oksim



EtOH-su (20 mL, 5:1 (h/h)) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbaldehit (280 mg, 1.6 mmol, Örnek 14, adım b), $NH_2OH \cdot HCl$ (220 mg, 3.2 mmol), Na_2CO_3 (340 mg, 3.2 mmol) süspansiyonu oda sıcaklığında 1 sa karıştırılmıştır. Reaksiyon kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve kalıntı su ile seyreltilmiştir ve akabinde EtOAc ile özütlenmiştir. Organik katman tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 14: Adım d

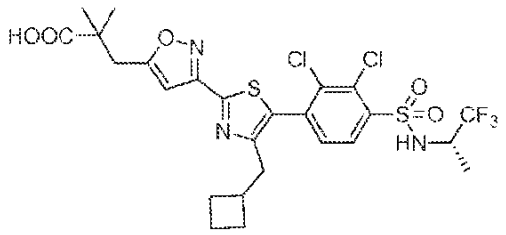
Metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)izoksazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoat



DCM (5 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-karbaldehit oksim (250 mg, 1.4 mmol, Örnek 14, adım c) ve metil 2,2-dimetilpent-4-inoat (190 mg, 1.4 mmol) karışımı 0°C'ye soğutulmuştur. Solüsyona damlalar halinde bir sodyum hipoklorit solüsyonu (%5 klor, 5 mL, 4 mmol) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde DCM (20 mL) ilave edilmiştir. Katmanlar ayrılmıştır ve organik katman sırasıyla su, 1 M sulu HCl, doymuş sulu

$NaHCO_3$ ve tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz $MgSO_4$ üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 8:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 14: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)izoksazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)izoksazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit (Örnek 14, adım d) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.74-2.68 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.30 (m, 3H). MS (ESI): m/z 640.0 $[M+H]^+$.

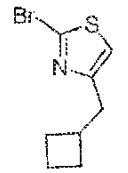
Örnek 15: Adım a

4-(Siklobütilmetil)tiazol-2-amin

EtOH (3 mL) içindeki tioüre (71 mg, 0.93 mmol), 1-bromo-3-siklobütilpropan-2-on (177 mg, 0.927 mmol, Ara Ürün 1, adım d) gece boyunca 75°C'de karıştırılmıştır. Buraya su ilave edilmiştir ve karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanması, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulması, filtrelenmesi ve kuruyana kadar konsantre edilmesi sonucunda elde edilen kalıntı, başlık bileşiğini vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 8:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 15: Adım b

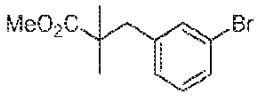
2-Bromo-4-(siklobütilmetil)tiazol



Asetonitril (8 mL) içindeki 4-(siklobütilmetil)tiazol-2-amin (122 mg, 0.726 mmol, Örnek 15, adım a) ve izoamil nitrit (92 mg, 0.79 mmol) solüsyonuna CuBr (124 mg, 0.864 mmol) ilave edilmiştir. Karışım 70°C'de 1 sa karıştırılmıştır ve akabinde su ilave edilmiştir. Karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir ve birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, başlık bileşiğini bir kahverengi yağ olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 20:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 15: Adım c

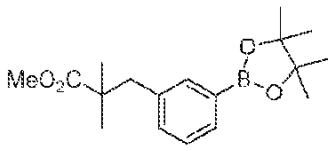
Metil 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoat



Kuru THF (10 mL) içindeki metil izobütirat (129 mg, 1.26 mmol) solüsyonuna -78°C'de Ar altında LDA (0.92 mL, THF/n-heptan/etilbenzen içinde 2.5 M'lik solüsyon, 2.3 mmol) ilave edilmiştir ve karışım bu sıcaklıkta 1 sa karıştırılmıştır. Buraya yavaşça 1-bromo-3-(bromometil)benzen (286 mg, 1.15 mmol) ilave edilmiştir ve solüsyon -78°C'de 4 sa karıştırılmıştır. Karışım sulu NH_4Cl solüsyonu ile bastırılmıştır, oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmıştır ve üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve başlık bileşiğini bir sarı katı olarak vermek üzere kuruyana kadar konsantre edilmiştir.

Örnek 15: Adım d

Metil 2,2-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)propanoat

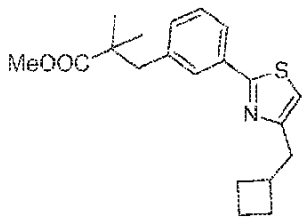


Dioksan (4 mL) içindeki metil 3-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanoat (132 mg, 487 µmol, Örnek 15, adım c), bis(pinakolato)diboron (167 mg, 658 µmol) ve KOAc (96 mg, 0.98 mmol) solüsyonuna Ar altında $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca 80°C'de karıştırılmıştır. Buraya su ilave edilmiştir ve karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile

yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Sarı kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 20:1) ile saflaştırılmıştır.

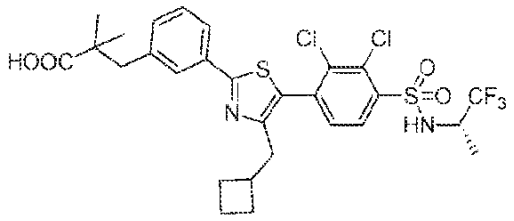
Örnek 15: Adım e

Metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoat



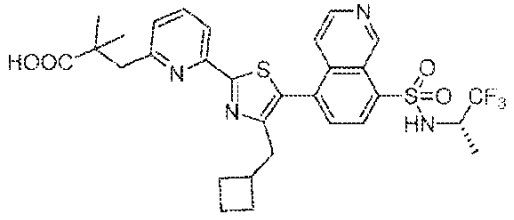
Dioksan/su (3 mL, 10:1 (h/h)) içindeki 2-bromo-4-(siklobütilmetil)tiazol (56 mg, 0.24 mmol, Örnek 15, adım b), metil 2,2-dimetil-3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)propanoat (84 mg, 0.26 mmol, Örnek 15, adım d) ve Na_2CO_3 (64 mg, 0.60 mmol) solüsyonuna Ar altında $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0.0052 mmol) ilave edilmiştir. Karışım gece boyunca 100°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı soğumaya bırakılmıştır, akabinde buraya su ilave edilmiştir ve elde edilen karışım üç kere EtOAc ile özütlenmiştir. Birleştirilen organik katmanlar tuzlu su ile yıkanmıştır, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve filtrelenmiştir. Süzüntü kuruyana kadar konsantre edilmiştir ve sarı kalıntı, başlık bileşiğini bir renksiz katı olarak vermek üzere silika jel üzerinde FCC (PE/EtOAc = 8:1) ile saflaştırılmıştır.

Örnek 15: (*S*)-3-(3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine metil 3-(3-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoat (Örnek 15, adım e) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.40 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.45 (m, 3H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.67-2.62 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H). MS (ESI): m/z 649.1 $[M+H]^+$.

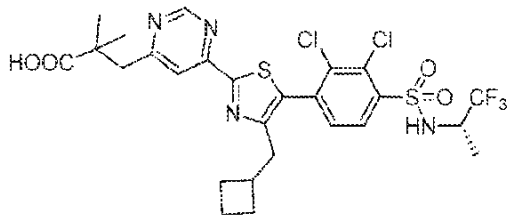
Örnek 16: (*S*)-3-(6-(4-(Siklobütilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine etil 3-(6-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 14) ve 4-

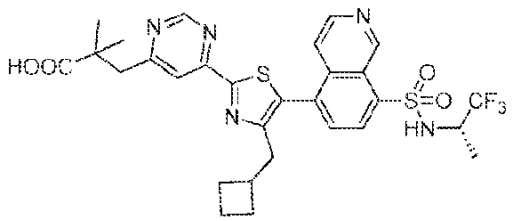
bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/16) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 633.3 $[M+H]^+$.

Örnek 17: (*S*)-3-(6-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



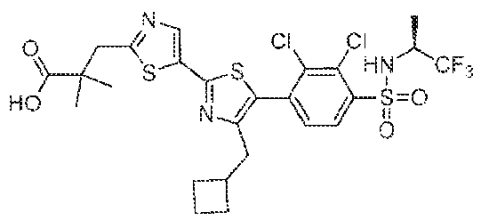
Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine etil 3-(6-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 15) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)benzensülfonamid (Ara Ürün 4/2) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.34 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H). MS (ESI): m/z 651.1 $[M+H]^+$.

Örnek 17/1: (*S*)-3-(6-(4-(Siklobütilmetil)-5-(8-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)izokinolin-5-il)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği, Örnek 3'ün sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada a adımında metil 3-(5-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoat yerine etil 3-(6-(4-(siklobütilmetil)tiazol-2-il)pirimidin-4-il)-2,2-dimetilpropanoat (Ara Ürün 15) ve 4-bromo-*N*-(*tert*-bütil)-2,3-diklorobenzensülfonamid yerine (*S*)-5-bromo-*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)izokinolin-8-sülfonamid (Ara Ürün 4/16) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68-2.61 (m, 3H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 9H). MS (ESI): m/z 634.1 $[M+H]^+$.

Örnek 18: (*S*)-3-(4-(Siklobütilmetil)-5-(2,3-dikloro-4-(*N*-(1,1,1-trifloropropan-2-il)sülfamoil)fenil)-[2,5'-bitiazol]-2'-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



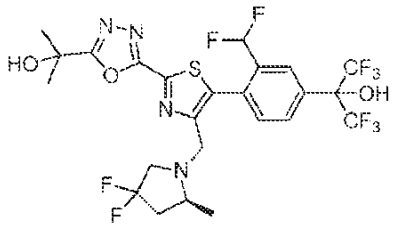
Başlık bileşiği, Örnek 15'in sentezi için tarif edildiği gibi hazırlanmıştır, burada e adımında metil 2,2-dimetil-3-(3-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)propanoat yerine etil 2,2-dimetil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)tiazol-2-il)propanoat (Ara Ürün 12) kullanılmıştır. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.10-8.06 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H). MS (ESI): m/z 656.1 $[M+H]^+$.

Örnek 19-24'ün bileşikleri aşağıda tarif edilen prosedürlere göre hazırlanabilir.

Örnek 19

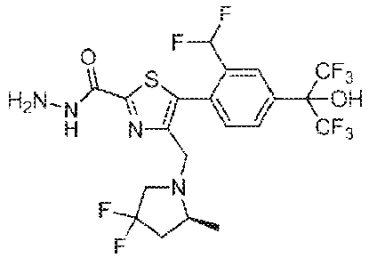
(*S*)-2-(4-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroksipropan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)-3-(diflorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



Başlık bileşiği Örnek 6'da tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-(diflorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 11) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (S)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

Örnek 20: Adım a

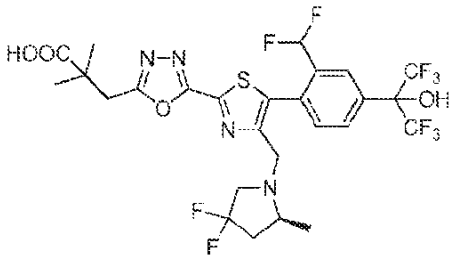
(*S*)-4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)tiazol-2-karbohidrazit



Başlık bileşiği Örnek 6'nın a-d adımlarında tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-(difluorometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 11) ve c adımında 3,3-difluoropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

Örnek 20

(*S*)-3-(5-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difluorometil)-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit

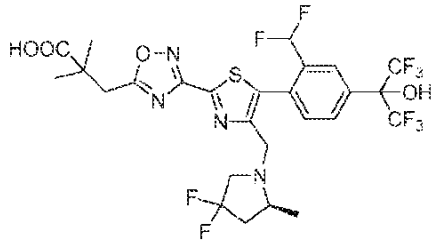


Başlık bileşiği Örnek 7'de tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-2,3-dikloro-4-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-

triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-((4,4-difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difloro metil)-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)tiazol-2-karbohidrazit (Örnek 20, adım a) kullanılır.

Örnek 21

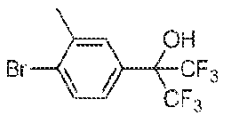
(*S*)-3-(3-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(2-(difloro metil)-4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)fenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği Örnek 12'de tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-3-(difloro metil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-(difloro metil)fenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Ara Ürün 11) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

Örnek 22: Adım a

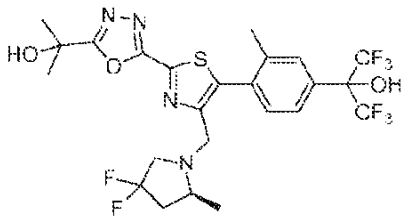
2-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



Başlık bileşiği, Ara Ürün 11'de tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada b adımında 1-bromo-2-(diflorometil)-4-iyodobenzen yerine 1-bromo-4-iyodo-2-metilbenzen kullanılır.

Örnek 22

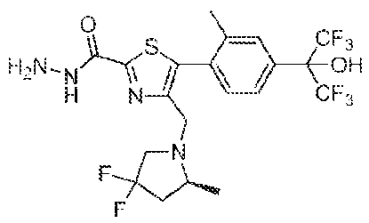
(*S*)-2-(4-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-2-(5-(2-hidroksipropan-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiazol-5-il)-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol



Başlık bileşiği Örnek 6'da tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Örnek 22, adım a) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

Örnek 23: Adım a

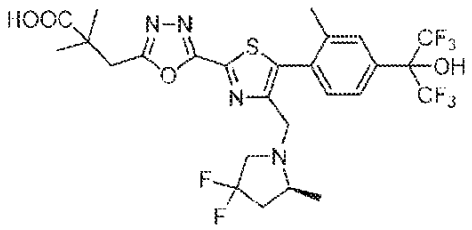
(*S*)-4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-karbohidrazit



Başlık bileşiği Örnek 6'nın a-d adımlarında tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-2,3-dikloro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Örnek 22, adım a) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

Örnek 23

(*S*)-3-(5-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoik asit

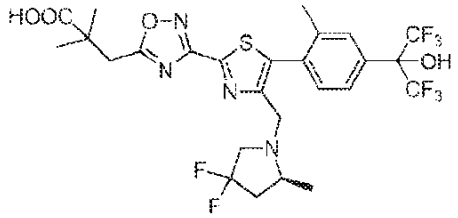


Başlık bileşiği Örnek 7'de tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-2,3-dikloro-4-(4-((3,3-difloropiperidin-1-il)metil)-2-(hidrazinkarbonil)tiazol-5-il)-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine (*S*)-4-((4,4-difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)-2-metilfenil)tiazol-2-karbohidrazit (Örnek 23, adım a) kullanılır.

Örnek 24

(*S*)-3-(3-(4-((4,4-Difloro-2-metilpirrolidin-1-il)metil)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-heksafloro-2-hidroksipropan-2-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-il)-1,2,4-oksadiazol-5-il)-2,2-dimetilpropanoik asit



Başlık bileşiği Örnek 12'de tarif edildiği gibi hazırlanabilir, burada a adımında (*S*)-4-bromo-3-(diflorometil)-2-floro-*N*-(1,1,1-triflorobütan-2-il)benzensülfonamid yerine 2-(4-bromo-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-heksafloropropan-2-ol (Örnek 22, adım a) ve c adımında 3,3-difloropiperidin yerine (*S*)-4,4-difloro-2-metilpirrolidin hidroklorür (Ara Ürün 16, burada tuz, kenetleme reaksiyonundan önce TEA ile serbest baza dönüştürülebilir) kullanılır.

İN VİTRO BİYOLOJİK VERİLER

ThermoFluor® Analizi

ThermoFluor®, bir ligandın termal protein stabilitesi üzerindeki etkisini ölçerek ligand bağlanma afinitelerini kestiren bir floresans esaslı analizdir (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P. ve Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J Biomol Screen 6, 429-40 ve Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R. ve Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. Biochemistry 44, 5258-66). Bu yaklaşım çok çeşitli sistemlere uygulanabilir ve denge bağlanma

sabitlerinin (K_D) tayini üzerinden teorik yorum bakımından keskindir.

Sıcaklık sabit bir şekilde artarken protein stabilitesinin izlendiği bir ThermoFluor® deneyinde, bir denge bağlanma ligandı, bir açılma geçişinin (T_m) orta noktasının daha yüksek bir sıcaklıkta meydana gelmesini sağlar. Erime noktasındaki kayma (ΔT_m olarak tanımlanır) ligandın konsantrasyonu ve afinitesi ile orantılıdır. Bileşik etki gücü tek bir bileşik konsantrasyonunda ΔT_m değerlerinin derece sırası olarak ya da konsantrasyon yanıt eğrilerinden kestirilen K_D değerleri bakımından karşılaştırılabilir.

RORγt ThermoFluor® Analiz Konstraktı

ThermoFluor® analizinde kullanılan RORγt konstraktı için, nükleotit sekanslarının numaralandırması, insan RORγt transkript varyantı 2, NCBI Erişim No. NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1) referans sekansı esas alınarak yapılmıştır. Yabanıl tip insan RORγt ligand bağlanma domeni (RORγt LBD) için kodlama yapan 850-1635. nükleotitler (SEQ ID NO:2), bir çerçeve içi N terminal His işareti ve klonlanan eklenti sekansın akış yukarısında bir TurboTEV proteaz kesim bölgesi (ENLYFQG, SEQ ID NO:3) içeren bir değiştirilmiş pET *E. coli* ekspresyon vektörü (Accelagen, San Diego) olan pHIS1 vektörüne klonlanmıştır. Thermofluor analizinde kullanılan RORγt konstraktına yönelik amino asit sekansı SEQ ID NO:4 ile gösterilir.

ThermoFluor® deneyleri, 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. firmasından alınan Janssen Research and Discovery, L.L.C.'ye ait enstrümanlarla gerçekleştirilmiştir. Floresan boya olarak 1,8-ANS (Invitrogen) kullanılmıştır. Protein ve bileşik solüsyonları 384 gözlü siyah polipropilen PCR mikroplaklarına

(Abgene) yayılmıştır ve buharlaşmayı engellemek için silisyum yağıyla (1 µL, Fluka, tip DC 200) kaplanmıştır.

Barkodlu analiz plakları robotla termostatik olarak kontrol edilen bir PCR tipi termal bloğa yüklenmiştir ve akabinde tüm deneyler için 1°C/dk'lik tipik bir artış hızında ısıtılmıştır. Floresans, fiber optik ile sağlanan sürekli UV ışık (Hamamatsu LC6) ile aydınlatma yoluyla ölçülmüştür ve bir bant geçiş filtresiyle (380-400 nm; OD eşiği > 6) filtrelenmiştir. 384 gözlü plağın tamamının floresans yayımı, ışık şiddetinin 500 ± 25 nm'yi saptayacak şekilde filtrelenmiş bir CCD kamerayla (Sensys, Roper Scientific) ölçülmesi yoluyla saptanmıştır ve sonuç olarak 384 gözün tamamı eşzamanlı ve bağımsız olarak okunmuştur. Her sıcaklıkta görüntü alınmıştır ve analiz plağında belirli bir alandaki piksel yoğunluklarının toplamı sıcaklığa göre kaydedilmiştir. Referans gözler bileşikler olmadan RORγt içerir ve analiz koşulları şu şekildedir:

0.065 mg/mL RORγt
60 µM 1,8-ANS
100 mM Hepes (pH 7.0)
10 mM NaCl
2.5 mM GSH
%0.002 Tween-20

Proje bileşikleri önceden dozlanmış bir ana plakta (Greiner Bio-on) tertip edilmiştir, burada bileşikler bir seride 12 sütun üzerinde %100 DMSO içinde 10 mM'lik yüksek bir konsantrasyondan başlayarak 1:2 oranında seri seyreltilmiştir (12. sütun, DMSO içeren ve bileşik içermeyen bir referans gözdür). Bileşikler, bir Hummingbird kapiler sıvı dağıtım enstrümanı (Digilab) kullanılarak robotla doğrudan analiz plaklarına (x1 = 46 nL) yayılmıştır. Bileşik dağıtımı tamamlandıktan sonra 3 µL'lik nihai analiz hacminde tampon içinde protein ve boya ve akabinde 1 µL silisyum yağı ilave edilmiştir.

Bağlanma afinitesi önceden tarif edildiği üzere (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R. ve Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. Biochemistry 44, 5258-66) aşağıdaki termodinamik protein açılma parametreleri kullanılarak kestirilmiştir:

Referans RORγt T_m: 47.8°C

$\Delta H_{(Tm)}$ = 115 kcal/mol

$\Delta C_{p(Tm)}$ = 3 kcal/mol

HÜCRE ESASLI BİYOLOJİK VERİLER

RORγt (tam uzunluklu insan) Raportör Analizi:

Aşağıda gösterildiği üzere RORγt modüle edici bileşiklerin tam uzunluklu insan RORγt tarafından kontrol edilen transkripsiyonel aktivasyon üzerindeki fonksiyonel aktivitesini test etmek için üç benzer raportör analiz protokolü kullanılmıştır. Bunların üçü de benzer veriler sağlar ve birbirlerinin yerine kullanılabilir.

A Koşulları

Bu analizde kullanılan hücreler, CMV promotörünün (pCMV-BD'de NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH, Stratagene #211342) kontrolü altında GAL4-DNA bağlanma domeni (DBD)-RORγt füzyon proteinini eksprese eden bir plazmit ve iki raportör plazmit, bir GAL4 promotörünün (pFR-Luc 2x GAL4) kontrolü altında ateş böceği lüsiferaz raportörü ve CMV promotörünün (pRL-CMV, Promega #E2261) kontrolü altında Renilla lüsiferaz raportörü olmak üzere üç farklı plazmit ile birlikte geçici olarak transfekte edilmiştir. İnsan RORγt için tam uzunluklu kodlayıcı sekans, yani insan RORγt, transkript varyantı 2'nin (NCBI Erişim No.: NM_001001523.1) (SEQ ID NO:1) 142-1635. nükleotitleri

kullanılmıştır. HEK293T hücreleri 96 gözlü plağa %8.6 FBS içeren MEM ortamında 35000 hücre/göz oranında ekilmiştir. 18-22 saatlik inkübasyondan sonra, her bir göz için 170.5 ng total DNA (her bir göz için 50 ng pCMV-BD-ROR artı 20 ng pFR-Luc raportörü ve 0.5 ng pRL-CMV raportörü artı 100 ng Taşıyıcı DNA (Clontech # 630440)) ile birlikte bir PEI solüsyonu kullanılarak transfeksiyon gerçekleştirilmiştir. 4-6 saatlik transfeksiyondan sonra hücreler gece boyunca %1.1'lik nihai FBS konsantrasyonuna ve %0.1'lik nihai DMSO konsantrasyonuna sahip ortam içinde bileşiklerle muamele edilmiştir. Gece boyunca (16 ila 20 saat) süren inkübasyondan sonra ortamlar uzaklaştırılmıştır ve hücreler 20 µL 1x Pasif Liziz Tamponu (Promega) ile 10-15 dakika lize edilmiştir. Lüminesans, bir BMG LUMIstar OPTIMA plak okuyucuda 75 µL/göz ateş böceği lüsiferaz tamponu ve akabinde 75 µL/göz Renilla lüsiferaz tamponu ilave edildikten sonra ölçülmüştür. Bileşiklerin RORγt aktivitesi üzerine etkisini hesaplamak için, ateş böceği değerleri sadece DMSO değerlerine ve doyum konsantrasyonunda referans bileşik değerlerine göre normalize edilmiştir, akabinde Renilla sinyallerine göre normalize edilmiştir. IC50 değerleri, Renilla'ya göre normalize edilmiş nihai verilerin bileşik konsantrasyonuna karşı grafiğinin çizilmesi yoluyla üretilmiştir ve inhibisyon yüzdesi DMSO kontrolüne göre hesaplanmıştır.

B Koşulları

Bu analizde kullanılan hücreler, CMV promotörünün (pCMV-BD'de NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH, Stratagene #211342) kontrolü altında GAL4-DNA bağlanma domeni (DBD)-RORγt füzyon proteinini eksprese eden bir plazmit ve iki raportör plazmit, bir GAL4 promotörünün (pFR-Luc 2x GAL4) kontrolü altında ateş böceği lüsiferaz raportörü ve CMV promotörünün (pRL-CMV, Promega #E2261) kontrolü altında Renilla lüsiferaz raportörü olmak üzere üç farklı plazmit ile birlikte geçici olarak transfekte

edilmiştir. İnsan RORγt için tam uzunluklu kodlayıcı sekans, yani insan RORγt, transkript varyantı 2'nin (NCBI Erişim No.: NM_001001523.1) (SEQ ID NO:1) 142-1635. nükleotitleri kullanılmıştır. HEK293T hücreleri 96 gözlü plağa %10 FBS içeren DMEM ortamında 35000 hücre/göz oranında ekilmiştir. 18-22 saatlik inkübasyondan sonra, her bir göz için 170.5 ng total DNA (her bir göz için 50 ng pCMV-BD-ROR artı 20 ng pFR-Luc raportörü ve 0.5 ng pRL-CMV raportörü artı 100 ng Taşıyıcı DNA (Clontech # 630440)) ile birlikte bir PEI solüsyonu kullanılarak transfeksiyon gerçekleştirilmiştir. 4-6 saatlik transfeksiyondan sonra hücreler gece boyunca %1.3'lük nihai FBS konsantrasyonuna ve %0.1'lik nihai DMSO konsantrasyonuna sahip ortam içinde bileşiklerle muamele edilmiştir. Gece boyunca (16 ila 20 saat) süren inkübasyondan sonra ortamlar uzaklaştırılmıştır ve hücreler 10-15 dakika boyunca 50 µL Glo Liziz Tamponu (Promega) ile lize edilmiştir ve akabinde 10 dakika boyunca oda sıcaklığında 50 µL Dual Glo reaktifi (Promega) ile inkübe edilmiştir. Ateş böceği lüsiferaz lüminesansı, bir BMG Pherastar plak okuyucu ile ölçülmüştür. Her bir göze 50 µL Stop ve Glo reaktifi ilave edilmiştir ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Renilla lüminesansı bir BMG Pherastar plak okuyucu ile ölçülmüştür. Bileşiklerin RORγt aktivitesi üzerine etkisini hesaplamak için, ateş böceği değerleri sadece DMSO değerlerine ve doyum konsantrasyonunda referans bileşik değerlerine göre normalize edilmiştir, akabinde Renilla sinyallerine göre normalize edilmiştir. IC50 değerleri, Renilla'ya göre normalize edilmiş nihai verilerin bileşik konsantrasyonuna karşı grafiğinin çizilmesi yoluyla üretilmiştir ve inhibisyon yüzdesi DMSO kontrolüne göre hesaplanmıştır.

C Koşulları

Bu analizde kullanılan hücreler, CMV promotörünün (pCMV-BD'de NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH, Stratagene #211342) kontrolü altında

GAL4-DNA bağlanma domeni (DBD)-RORγt füzyon proteinini eksprese eden bir plazmit ve iki raportör plazmit, bir GAL4 promotörünün (pFR-Luc 2x GAL4) kontrolü altında ateş böceği lüsiferaz raportörü ve CMV promotörünün (pRL-CMV, Promega #E2261) kontrolü altında Renilla lüsiferaz raportörü olmak üzere üç farklı plazmit ile birlikte geçici olarak transfekte edilmiştir. İnsan RORγt için tam uzunluklu kodlayıcı sekans, yani insan RORγt, transkript varyantı 2'nin (NCBI Erişim No.: NM_001001523.1) (SEQ ID NO:1) 142-1635. nükleotitleri kullanılmıştır. HEK293T hücreleri 384 gözlü plağa %10 FBS içeren DMEM ortamında 8750 hücre/göz oranında ekilmiştir. 18-22 saatlik inkübasyondan sonra, her bir göz için 42.6 ng total DNA (her bir göz için 12.5 ng pCMV-BD-ROR artı 5 ng pFR-Luc raportörü ve 0.125 ng pRL-CMV raportörü artı 25 ng Taşıyıcı DNA (Clontech # 630440)) ile birlikte bir PEI solüsyonu kullanılarak transfeksiyon gerçekleştirilmiştir. 4-6 saatlik transfeksiyondan sonra hücreler gece boyunca %1.3'lük nihai FBS konsantrasyonuna ve %0.1'lik nihai DMSO konsantrasyonuna sahip ortam içinde bileşiklerle muamele edilmiştir. Gece boyunca (16 ila 20 saat) süren inkübasyondan sonra ortamlar uzaklaştırılmıştır ve hücreler 10-15 dakika boyunca 20 µL Glo Liziz Tamponu (Promega) ile lize edilmiştir ve akabinde 10 dakika boyunca oda sıcaklığında 20 µL Dual Glo reaktifi (Promega) ile inkübe edilmiştir. Ateş böceği lüsiferaz lüminesansı, bir BMG Pherastar plak okuyucu ile ölçülmüştür. Her bir göze 20 µL Stop ve Glo reaktifi ilave edilmiştir ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Renilla lüminesansı bir BMG Pherastar plak okuyucu ile ölçülmüştür. Bileşiklerin RORγt aktivitesi üzerine etkisini hesaplamak için, ateş böceği değerleri sadece DMSO değerlerine ve doyum konsantrasyonunda referans bileşik değerlerine göre normalize edilmiştir, akabinde Renilla sinyallerine göre normalize edilmiştir. IC50 değerleri, Renilla'ya göre normalize edilmiş nihai verilerin bileşik konsantrasyonuna

karşı grafiğinin çizilmesi yoluyla üretilmiştir ve inhibisyon yüzdesi DMSO kontrolüne göre hesaplanmıştır.

İnsan Th17 Analizi

İnsan Th17 analizi, Th17 farklılaşmasını destekleyen koşullar altında RORγt modüle edici bileşiklerin CD4 T hücrelerinde IL-17 üretimine etkisini test eder. Total $CD4^+$ T hücreleri, üretici firmanın (Miltenyi Biotec) talimatları doğrultusunda bir $CD4^+$ T hücre izolasyon kiti II kullanılarak sağlıklı donörlerin periferik tek çekirdekli kan hücrelerinden (PBMC) izole edilmiştir. Hücreler, %10 fetal bovin serumu, penisilin, streptomisin, glutamat ve β-merkaptoetanol ile takviye edilmiş bir RPMI-1640 ortamında yeniden süspansiyon haline getirilmiştir ve 96 gözlü plaklara her bir göz için $1.5x10^5$/100 µL oranında ilave edilmiştir. DMSO içinde titre edilmiş konsantrasyonlarda 50 µL bileşik her bir göze %0.2'lik nihai DMSO konsantrasyonunda ilave edilmiştir. Hücreler 1 saat inkübe edilmiştir ve akabinde her bir göze 50 µL Th17 hücre farklılaşma ortamı ilave edilmiştir. Farklılaşma ortamındaki antikorların ve sitokinlerin (R&D Systems) nihai konsantrasyonları şu şekildedir: $3x10^6$/mL anti-CD3/CD28 kürecikleri (insan T hücre aktivasyon/genişleme kitiyle (Miltenyi Biotec) hazırlanmıştır), 10 µg/mL anti-IL4, 10 µg/mL anti-IFNγ, 10 ng/mL IL1β, 10 ng/mL IL23, 50 ng IL6, 3 ng/mL TGFβ ve 20 U/mL IL2. Hücreler 37°C'de ve %5 CO_2 altında 3 gün kültürlenmiştir. Süpernatanlar toplanmıştır ve kültürde biriken IL-17 miktarı üretici firmanın (Meso Scale Discovery) talimatları doğrultusunda MULTI-SPOT® Sitokin Plağıyla ölçülmüştür. Plak Sector Imager 6000 ile okunmuştur ve IL-17 konsantrasyonu standart eğriden ekstrapolasyon yoluyla çıkarsanmıştır. IC_{50} değerleri GraphPad ile belirlenmiştir.

Tablo 1

Örnek No.	ThermoFluor® Analizi, K_d (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, 6 µM'de inhibisyon (%)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, 6 µM'de inhibisyon (%)	İnsan Th17 Analizi, IC_{50} (µM)
1	0.067	TE	TE	TE	TE	TE
1/1	0.00082	TE	TE	TE	TE	0.0078
2	0.012	TE	TE	TE	TE	0.037
3	0.0033	0.010	105*	TE	TE	TE
3/1	0.00025	0.0034	107*****	TE	TE	TE
3/2	0.00055	TE	TE	TE	TE	TE
3/3	0.00035	0.0052	106*	TE	TE	TE
3/4	0.000050	0.0016	103***	TE	TE	TE
3/5	0.0032	0.021	100*	TE	TE	TE
3/6	0.15	0.48	72*	TE	TE	TE
3/7	0.093	0.089	94*	TE	TE	TE
3/8a	~0.0030	0.015	101**	TE	TE	TE
3/8b	0.14	0.17	65**	TE	TE	TE
3/9	0.00036	0.0043	105*	TE	TE	TE
3/10	0.0054	0.037	106*	TE	TE	TE
3/11	0.0036	0.025	105*	TE	TE	TE
3/12	0.0087	0.047	103*	TE	TE	TE
3/13	0.0020	0.0090	106	TE	TE	TE
3/14	0.022	0.061	105*	TE	TE	TE
3/15	0.00033	0.019	106*	TE	TE	TE
3/16	0.011	0.66	102	TE	TE	TE
3/17	0.0075	0.84	102	TE	TE	0.75
3/18	0.0054	0.015	103*	TE	TE	TE
3/19	0.0065	0.015	101*	TE	TE	TE
3/20	0.000020	0.0030	102**	TE	TE	TE
3/21	0.00020	0.011	99****	TE	TE	TE
3/22	0.00033	0.094	105*	TE	TE	TE
3/23	0.000045	0.014	105*	TE	TE	TE
3/24	0.000036	0.0080	105*	TE	TE	TE
3/25	0.000058	0.0026	105*	TE	TE	TE

Örnek No.	ThermoFluor® Analizi, K_d (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, 6 µM'de inhibisyon (%)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, 6 µM'de inhibisyon (%)	İnsan Th17 Analizi, IC_{50} (µM)
3/26	0.000025	0.0036	106**	TE	TE	TE
3/27	0.00047	0.058	107	TE	TE	TE
3/28	0.0033	0.50	106	TE	TE	TE
3/29	0.000083	0.0029	102**	TE	TE	TE
3/30	0.00028	0.0036	105*	TE	TE	TE
3/31	0.00096	0.022	108*	TE	TE	TE
3/32	0.000044	0.0070	109	TE	TE	TE
3/33	0.000070	0.0080	103*	TE	TE	TE
3/34	0.018	0.12	94*	TE	TE	TE
3/35	0.0056	0.011	100*	TE	TE	TE
3/36	0.0011	0.0046	99**	TE	TE	TE
3/37	0.0040	0.045	104*	TE	TE	TE
3/38	0.000038	0.0032	104*	TE	TE	TE
3/39	0.00071	0.039	109	TE	TE	TE
3/40	0.000030	0.0080	104*	TE	TE	TE
3/41	0.000020	0.0045	104**	TE	TE	TE
3/42	0.00012	0.0090	103*	TE	TE	TE
3/43	0.0013	TE	TE	0.076	103	TE
4	0.0023	0.025	104	TE	TE	TE
4/1	0.00027	0.013	109	0.011	108	0.034
4/2	0.000040	0.0050	98*	TE	TE	TE
5	0.0043	0.027	106*	TE	TE	TE
6	0.0012	0.0060	104**	TE	TE	TE
7	0.00032	0.021	105	TE	TE	TE
8	0.00020	0.13	108	TE	TE	0.082
8/1	0.00012	0.089	107	TE	TE	TE
8/2	0.0011	0.037	103*	TE	TE	TE
8/3	0.0016	0.12	79	TE	TE	0.093
9	0.014	0.016	103**	TE	TE	TE
10	0.18	TE	TE	TE	TE	TE

Örnek No.	ThermoFluor® Analizi, K_d (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi A, 6 µM'de inhibisyon (%)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, IC_{50} (µM)	RORγt (FL) Raportör Analizi B veya C, 6 µM'de inhibisyon (%)	İnsan Th17 Analizi, IC_{50} (µM)
11	0.00039	0.0036	99**	TE	TE	TE
11/1	0.00062	0.0090	99**	TE	TE	TE
11/2	0.00012	0.0090	107*	TE	TE	TE
11/3	0.000080	0.010	106*	TE	TE	TE
11/4	0.000060	0.0080	99******	TE	TE	TE
11/5	0.00021	0.016	106*	TE	TE	TE
11/6	0.00014	0.0044	105*	TE	TE	TE
11/7	0.00027	0.0070	102*	TE	TE	TE
11/8	0.00035	0.013	105	TE	TE	TE
11/9	0.00015	0.0042	102**	TE	TE	TE
11/10	0.00023	0.0032	104*	TE	TE	TE
11/11	0.000024	0.0043	106*	TE	TE	TE
12	0.00012	0.014	105	TE	TE	TE
12/1	0.000050	0.0033	107*	TE	TE	TE
12/2	0.000019	0.0048	107*	TE	TE	TE
12/3	0.000063	0.014	103*	TE	TE	TE
12/4	0.0018	0.31	98	TE	TE	0.26
12/5	0.00033	0.026	107	TE	TE	TE
12/6	0.0016	0.029	95*	TE	TE	TE
12/7	0.00029	0.49	106	TE	TE	TE
13	0.44	TE	TE	TE	TE	TE
14	0.0027	0.0080	97**	TE	TE	TE
15	0.00062	0.0042	100**	TE	TE	TE
16	0.00017	0.0049	103**	TE	TE	TE
17	0.0015	0.015	103*	TE	TE	TE
17/1	0.023	0.19	100*	TE	TE	TE
18	0.00046	0.011	108*	TE	TE	TE

Tablo 1'de gösterilen tüm veriler bir veri noktasının değeridir ya da birden fazla veri noktasının ortalamasıdır.

TE: değer tespit edilemedi. *inhibisyon (%) 2 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir, **inhibisyon (%) 0.67 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir, ***inhibisyon (%) 0.5 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir, ****inhibisyon (%) 0.22 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir, *****inhibisyon (%) 0.19 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir, ******inhibisyon (%) 0.17 µM'lik bileşik konsantrasyonunda gösterilir.

Yukarıdaki tarifname açıklama amacıyla verilen örneklerle birlikte mevcut buluşun ilkelerini açıklamaktadır, ancak buluşun tatbikinin ekli istemlerin kapsamına girdiği sürece tüm mutat varyasyonları, uyarlamaları ve/veya değişiklikleri kapsadığı anlaşılmalıdır.

SEKANS LİSTESİ

<110> Janssen Pharmaceutica NV

<120> RORYT MODÜLATÖRLERİ OLARAK TİAZOLLER

<130> PRD3358

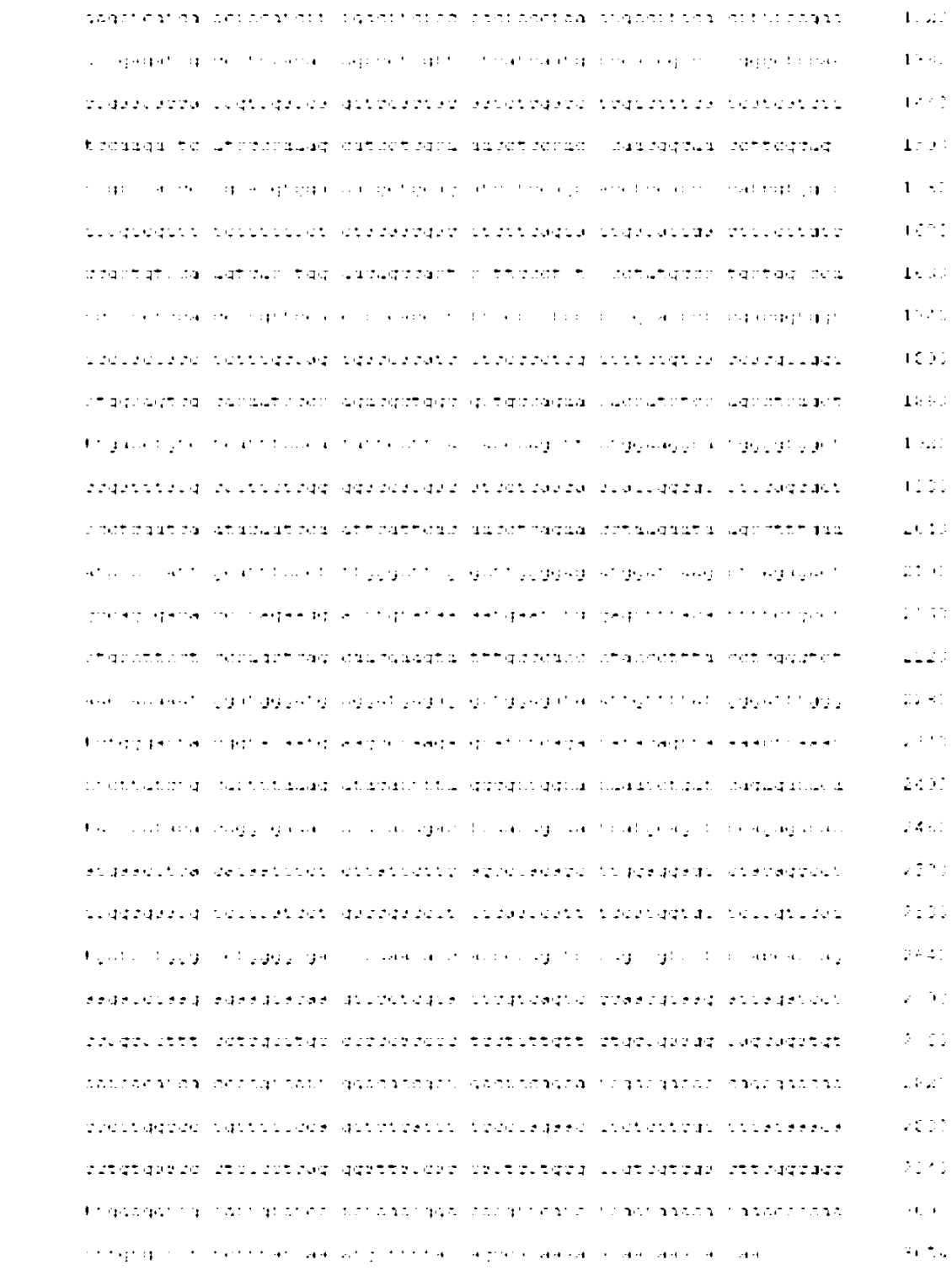
<140> Başvuru Numarası
<141> Geçerli Dosyalama Tarihi (yyyy-aa-gg)

<160> 4

<170> Patentln sürüm 3.5

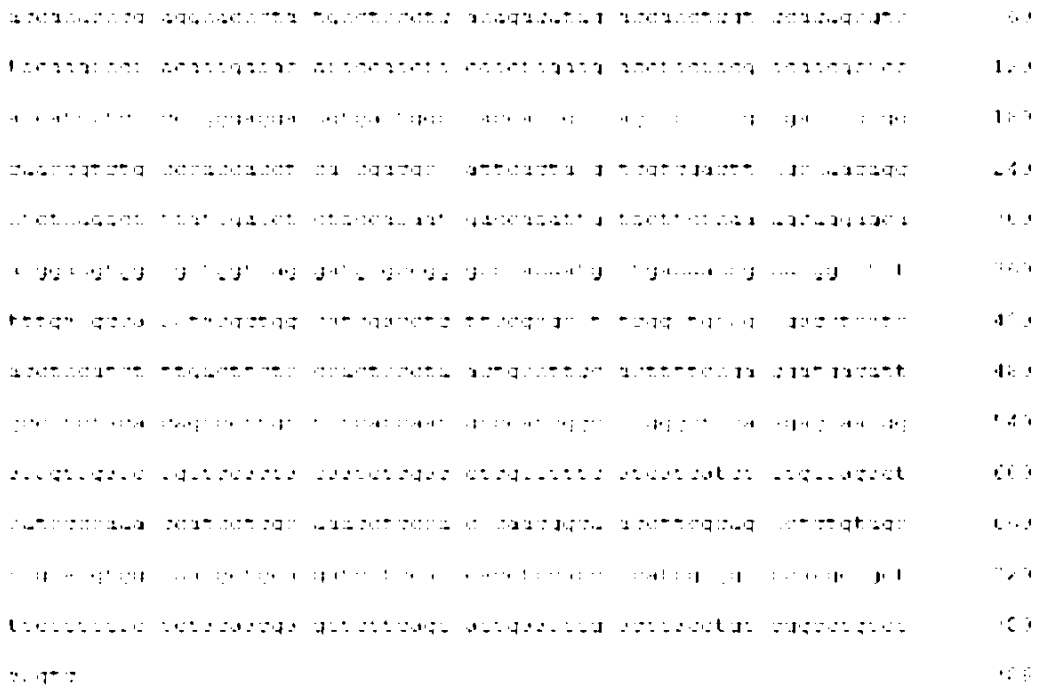
<210> 1
<211> 3054
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1



<210> 2
<211> 786
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2



<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> TurboTEV proteaz kesim bölgesi

<400> 3
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

<210> 4
<211> 283
<212> PRT
<213> Yapay Sekans

<220>
<223> Thermofluor analizinde kullanılan konstrakt

<400> 4
Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu
20 25 30