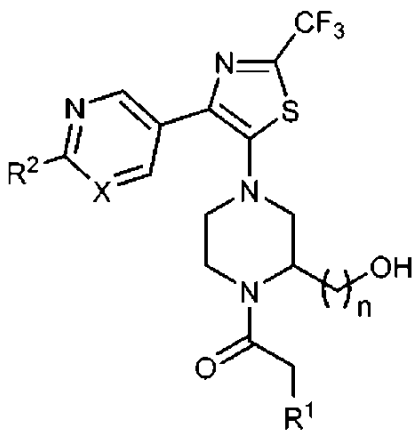
ÖZET

CXCR3 RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ OLARAK HİDROKSİALKİL-PİPERAZİN TÜREVLERİ

Buluş, Formül (I)'in bileşikleri, burada, X, R1 ve R2, tarifnamede açıklandığı gibidir; bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve bu bileşiklerin ilaçlar olarak, özellikle CXCR3 reseptörünün modülatörleri olarak kullanımı ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül (I)'in bir bileşiği olup



Formül (I)

burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

X N veya CH'yi temsil etmektedir;

R^1 heteroarili temsil etmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren, 5 ila 10 üyeli bir monosiklik veya bisiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril bağımsız olarak ikamesizdir veya mono- veya di-ikamelidir, burada ikameler, bağımsız olarak, (C_{1-4})alkil; (C_{3-6})sikloalkil; (C_{1-4})alkoksi; (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil; (C_{1-2})alkilkarbonil; hidroksi-(C_{1-4})alkil; halojen; (C_{1-2})floroalkil; fenil; ve heteroarilden oluşan gruptan seçilmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 veya 6 üyeli monosiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril, bağımsız olarak ikamesizdir veya (C_{1-4})alkil ile mono-ikamelidir; ve

R^2, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili;

veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

2. İstem 1'e göre bir bileşik olup, burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

X N'yi temsil etmektedir;

R^1 bağımsız olarak mono- veya di-ikameli olan 2 veya 3 nitrojen atomu içeren bir 5 üyeli monosiklik heteroaril grubunu temsil etmektedir, burada ikameler bağımsız olarak (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, hidroksi-(C_{1-4})alkil ve (C_{1-2})floroalkilden oluşan gruptan seçilmektedir; veya (C_{1-4})alkoksi veya halojen ile mono-ikameli olan veya ikamesiz olan 1, 2 veya 3 nitrojen atomu içeren bir 9 üyeli bisiklik aromatik halkayı temsil etmektedir; ve

R^2 (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya triflorometili;

veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

3. İstem 1 veya 2'den herhangi birine göre bir bileşik olup, burada

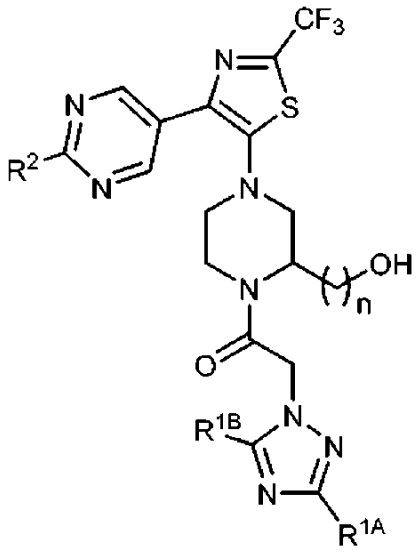
R^1 bağımsız olarak mono- veya di-ikameli olan 2 veya 3 nitrojen atomu içeren bir 5 üyeli monosiklik heteroaril grubunu veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir, burada ikameler bağımsız olarak (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil ve (C_{1-2})floroalkilden oluşan gruptan seçilmektedir.

4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre bir bileşik olup, burada

R^2 triflorometili;

veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

5. Ayrıca Formül (I_{TA})'nın bir bileşiği olan, istem 1'e göre bir bileşik



Formül I_{TA}

burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

$\mathbf{R^{1A}}$ hidrojen, (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, (C_{1-2})alkilkarbonil, hidroksi-(C_{1-4})alkil, (C_{1-2})floroalkil, fenil veya heteroarili temsil etmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 veya 6 üyeli monosiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril, bağımsız olarak (C_{1-4})alkil ile mono-ikamelidir veya ikamesizdir;

$\mathbf{R^{1B}}$ hidrojen veya (C_{1-4})alkili temsil etmektedir; ve

$\mathbf{R^{2}}$ (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili;

veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

6. İstem 5'e göre bir bileşik olup, burada

$\mathbf{R^{1A}}$, (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, hidroksi-(C_{1-4})alkil veya (C_{1-2})floroalkili;

veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

7. İstem 5'e göre bir bileşik olup,
burada $\mathbf{R^{1A}}$ (C_{1-4})alkil veya (C_{3-6})sikloalkili;
veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

8. İstemler 5 ila 7'den herhangi birine göre bir bileşik olup, burada
$\mathbf{R^{1B}}$ hidrojeni;
veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

9. İstemler 5 ila 7'den herhangi birine göre bir bileşik olup, burada
$\mathbf{R^{1B}}$ metili;
veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

10. İstemler 5 ila 9'den herhangi birine göre bir bileşik olup, burada
$\mathbf{R^{2}}$ triflorometili;
veya bunun bir tuzunu temsil etmektedir.

11. İstem 1'e göre bir bileşik olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir:

2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(S)-4-[4-(2-Etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-

hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-trif-luorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-4-[4-(2-etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(6-triflorometil-piridin-3-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-trifloromethil-4-(2-trifloromethil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

2-Benzoimidazol-1-il-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-trifloromethil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

2-(5-Floro-indol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-trifloromethil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metoksi-indol-1-il)-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanon;

1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-

il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-[3-(1-Hidroksi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon; 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-
2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(5-Etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanon;
2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(5-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon; ve
2-(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

veya bunun tuzu.

12. İstem 1'e göre bir bileşik olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçimektedir:

1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-

tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon; ve
2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

veya bunun tuzu

13. Etken madde olarak, istemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşik, veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve terapötik olarak inert olan en az bir eksipiyan içeren bir farmasötik bileşim.

14. Bir ilaç olarak kullanıma yönelik, istemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

15. Otoimmün rahatsızlıklar, inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, organ reddi, fibroz, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve kanserden oluşan gruptan seçilen bir hastalığın önlenmesi veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik, istemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu.

16. Otoimmün rahatsızlıklar, inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, organ reddi, fibroz, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve kanserden oluşan gruptan seçilen bir hastalığın önlenmesi veya tedavi edilmesi için bir ilacın hazırlanmasına yönelik olarak, istemler 1 ila 12'den herhangi birine göre bir bileşiğin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımı.

TARİFNAME

CXCR3 RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ OLARAK HİDROKSİALKİL-PİPERAZİN TÜREVLERİ

Mevcut buluş, Formül (I)'in yeni hidroksialkil-piperazin türevleri ve bunların farmasötikler olarak kullanımı ile ilgilidir. Buluş ayrıca, bileşiklerin preparasyonuna yönelik prosesler, Formül (I)'in bir veya daha fazla bileşiğini içeren farmasötik bileşimler ve özellikle bunların CXCR3 reseptör modülatörleri olarak kullanımları dahil olmak üzere ilgili yönlerle de ilgilidir.

Kemokin reseptörleri, yüksek afiniteye sahip peptidik kemokin ligandlarını bağlayan bir G proteini ile birleşmiş reseptör grubudur (GPCR'ler). Kemokin reseptörlerinin baskın işlevi, dinlenme koşulları altında ve bunun yanı sıra inflamasyon sırasında lenfoid organlarına ve dokulara yönelik lökosit trafiğine kılavuzluk edilmesidir, ancak hematopoietik olmayan hücreler ve bunların öncülleri üzerindeki belirli kemokin reseptörlerine yönelik bir rol de bilinmektedir.

Kemokin reseptörü CXCR3, inflamatuvar kemokimler CXCL9 (başlangıçta MIG olarak adlandırılan, interferon-γ [INF-γ] tarafından indüklenen monokin), CXCL10 (IP-10, INF-γ ile indüklenebilir protein 10) ve CXCL11'e (I-TAC, INF-γ ile indüklenebilir T hücresi α kemo-atraktantı) bağlanan G proteini ile birleşmiş bir reseptördür. CXCR3, esasen, aktif hale getirilmiş T yardımcı tip 1 (Th1) lenfositler üzerinde eksprese edilmektedir, ancak aynı zamanda, doğal katil hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve B lenfositlerinin bir alt kümesi üzerinde de mevcuttur. Üç CXCR3 ligandı, esasen inflamatuvar koşullar altında eksprese edilmektedir, sağlıklı doku üzerinde ekspresyon oldukça düşüktür. Örneğin, interferon-y veya TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlere maruziyetten sonra, CXCR3 ligandlarını eksprese edebilen hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar, epitelyal hücreler, keratinositler gibi çeşitli stromal hücreleri

kapsamaktadır, ancak bunun yanı sıra, makrofajlar ve monositler gibi hematopoietik hücreleri kapsamaktadır. CXCR3 ve bunun ligandlarının interaksiyonu (buradan itibaren CXCR3 aksisi olarak adlandırılacaktır), reseptör taşıyan hücrelerin, vücuttaki spesifik yerlere, özellikle infalamasyon, immün yaralanma ve immün işlev bozukluğu alanlarına yönlendirilmesine katılmaktadır ve ayrıca, doku hasarı, apoptoz indüksiyonu, hücre büyümesi ve anjiyositaz ile ilişkilendirilmektedir. CXCR3 ve bunun ligandları yukarı doğru regüle edilmektedir ve otoimmün bozukluklar, inflamasyon, enfeksiyon, transplasyon reddi, fibroz, nörodejenerasyon ve kanser dahil çeşitli patolojik durumlarda fazlaca eksprese edilmektedir.

Otoimmün bozukluklarda CXCR3 aksisinin rolü, çeşitli preklinik ve klinik gözlemlerde teyit edilmektedir. Hastaların inflamatuvar lezyonları ve serum seviyelerinin histolojik analizinin CXCR3 ligandkarının seviyelerinin yüksekliğini veya CXCR3 pozitif hücrelerin artan sayısını açığa çıkardığı otoimmün bozukluklar, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematoz (SLE), lupus nefrit, multipl skleroz (MS), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil) ve tip I diyabet mellitusu kapsamaktadır (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. Ann N Y Acad Sci 2009, 1173, 310). CXCR3 ligandlarının ekspresyonu oldukça düşük olduğu için, yukarıda bahsedilen korelatif kanıt, insan otoimmün hastalıklarında CXCR3'e yönelik bir role işaret etmektedir.

CXCR3'ü eksik fareler, CXCR3 ligandlarının birinin eksik olduğu fareler ile gerçekleştirilen preklinik hastalık modelleri veya CXCR3 veya bunun ligandlarından birinin işlevini bloke eden antikorların kullanımı, ayrıca, immün patolojisinde CXCR3 aksisine yönelik bir rolü teyit etmektedir. Örneğin, CXCR3'ü veya CXCR3 ligandı CXCL9'unun eksik olduğu farelerin, lupus nefrite yönelik bir modelde düşük patoloji sergilediği açığa çıkarılmıştır (Menke, J. ve meslektaşları J Am Soc Nephrol 2008, 19, 1177). Böbrek inflamasyonunun bir

başka formu olan interstisyel sistite yönelik bir hayvan modelinde, CXCL10 işlevini bloke eden bir antikorun uygulanmasının, siklofosfamit indüklemeli sistitte patolojiyi azalttığı gösterilmiştir (Sakthivel, S. K. ve meslektaşları J Immune Based Ther Vaccines 2008, 6, 6). Benzer şekilde, bir antikor ile CXCL10'un bloke edilmesi, romatoid artritin bir sıçan modelinde patolojiyi azalmıştır (Mohan, K. & Issekutz, T. B. J Immunol 2007, 179, 8463). Benzer şekilde, inflamatuvar bağırsak hastalığının bir murin modelinde, CXCL10'a karşı bir bloklama antikoru, terapötik bir ortamda patolojiyi engelleyebilmiştir (Singh, U. P. ve meslektaşları J Interferon Cytokine Res 2008, 28, 31). Dahası, CXCR3'ü eksik farelerden alınan doku ile gerçekleştirilen deneyler, bir başka otoimmün tipi bozukluk olan çölyak hastalığında CXCR3 için bir role işaret etmektedir (Lammers, K. M. ve meslektaşları Gastroen-terology 2008, 135, 194).

CXCR3 aksisinin yüksek seviyeli ekspresyonu ile ilişkilendirilen inflamatuvar hastalıklar, kronik obstrüktif pulmoner hastalığı (COPD), astım, sarkodoz, ateroskleriz ve miyokarditi kapsamaktadır (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620).

Bir araştırma göstermiştir ki CXCR3 pozitif hücreler, sağlıklı sujelere kıyasla COPD'si olan sigara tüketicilerinin akciğerlerinde artmaktadır ve CXCR3 ligandı CXCL10 için immünoreaktivite, COPD'si olan sigara tüketicilerinin bronşioler epitelyumunda bulunurken, sigara tüketen ve tüketmeyen kontrol sujelerinin bronşioler epitelyumunda bulunmamaktaydı (Saetta, M. ve meslektaşları Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 1404). Bu bulgular göstermektedir ki CXCR3 aksisi, COPD'si olan sigara tüketicilerinin periferal solunum yollarındaki immün hücresi rekrutmanına katılabilmektedir. Bu gözlemler ile uyumlu şekilde, COPD'ye yönelik preklinik bir çalışma, CXCR3'ü eksik farelerde sigara dumanı tarafından indüklenen akut akciğer inflamasyonunun zayıfladığını ortaya çıkarmıştır (Nie, L. ve meslektaşları Respir Res 2008, 9, 82).

Ateroskleroza yönelik bir araştırmada, CXCR3 ekspresyonunun, insan aterosklerotik lezyonlar içerisindeki tüm T hücreleri üzerinde bulunmuştur. CXCR3 ligandları CXCL9, CXCL10 ve CXCL11'in tamamı, bu lezyonlarla ilişkili olan endotelyal ve düz kas hücrelerinde bulunmuş olup, bu, aterojenez sırasında vasküler çeper lezyonlarında gözlemlenen, CXCR3 pozitif hücrelerinin, özellikle aktif hale getirilmiş T lenfositlerinin rekrutman ve tutulmasına katıldıklarına işaret etmektedir (Mach, F. ve meslektaşları J Clin Invest 1999, 104, 1041).

Preklinik çalışmalar ayrıca, aterosklerozun gelişiminde CXCR3'ün rolünü desteklemektedir. ApoE'si eksik olan farelerde CXCR3 genetik kopması, abdominal aortaki aterosklerotik lezyon gelişiminin önemli derecede azalması ile sonuçlanmaktadır (Veillard, N. R. ve meslektaşları Circulation 2005, 112, 870).

CXCR3 aksisine yönelik önemli bir rolün, organ nakli ve kemik iliği nakli ile ilgili toksisiteden sonra red reaksiyonlarında da olduğu öne sürülmüştür (Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620). Preklinik olarak, CXCR3'ü eksik fareler, allogreft reddine önemli bir direnç sergilemektedir (Hancock, W. W. ve meslektaşları J Exp Med 2000, 192, 1515). CXCR3 ligandı plazma konsantrasyonları ayrıca, insanlardaki karaciğer sirozu ve fibroz dahil olmak üzere çeşitli karaciğer patalojileri ile pozitif olarak ilişkilidir (Tacke, F., ve meslektaşları Liver Int 2011, 31, 840).

Onkoloji alanında, CXCR3 aksisinin bloklanmasının, kanser hücrelerinin metastatik yayılımını sınırlandırdığı öne sürülmüştür. Örneğin, küçük moleküllü CXCR3 reseptörü antagonisti AMG487'nin uygulanması, tümör hücrelerinin akciğerlere metastazını sınırlandırabilmektedir Pradelli, E. ve meslektaşları Int J Cancer 2009, 125, 2586). B hücresi kronik lenfositik löseminin (CLL) regüle edilmesinde CXCR3'ün rolüne yönelik şilevsel kanıtlar, Trentin ve meslektaşları tarafından sunulmuştur (Trentin, L. ve meslektaşları J Clin Invest 1999, 104, 115).

Merkezi sinir sisteminde, CXCR3 aksisinin bloklanmasının faydalı etkileri olabilmektedir ve bu, nörodejenerasyonunu önleyebilmektedir. CNS'de CXCL10'un ekspresyonunun artmasının, iskemi, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz (MS) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV)-ansefalitinde bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin, ex vivo deneyler, CXCR3 veya CXCL10'u eksik farelerden elde edilen dokuda nöronal hücre ölümünün, yaban tipi farelerden elde edilen dokulara kıyasla nörotoksik NMDA-tedavisinden sonra ortadan kalbolduğunu göstermiştir (van Weering, H. R. ve meslektaşları Hippocampus 2011, 21, 220). Huntington hastalığı modelinde HTT fragmenti tarafından indüklenen nörodejenerasyona karşı nöro koruma sağlayan ilaç benzeri moleküllerin belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada, iki CXCR3 reseptör antagonisti belirlenmiştir (Reinhart, P. H. ve meslektaşları Neurobiol Dis 2011, 43, 248.)

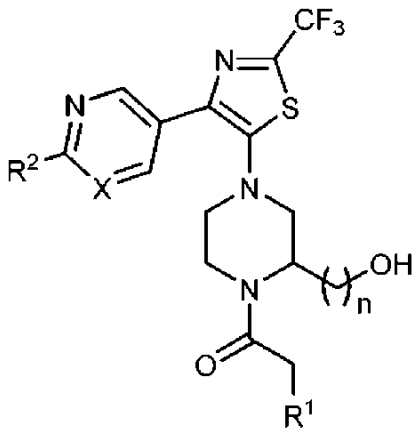
CXCR3 reseptörü modülatörleri olarak 4-Tiyazolil-piperidin türevleri, WO 2007/064553 ve WO 2007/070433 numaralı patent dokümanlarında açıklanmıştır.

CXCR3 reseptörü modülatörleri olarak farklı 1-(Piperazin-1-il)-2-heteroaril-etanol türevleri, WO 2007/100610, WO 2010/126811, WO 2013/114332, WO 2015/011099, WO 2015/145322 numaralı patent dokümanlarında ve bir poster sunumunda açıklanmıştır (A. Prokopowicz ve meslektaşları, Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists, 244th ACS National Meeting, Philadelphia, ABD, Ağustos 19-23, 2012).

Formül (I)'in hidroksialkil-piperazin türevlerinin, otoimmün rahatsızlıklar (örneğin romatoid artrit, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematoz, lupus nefrit, interstistel sistit, çölyak hastalığı), inflamatuvar rahatsızlıklar (örneğin astım, COPD, ateroskleroz, miyokardit, sarkoidoz), organ nakli reddi, fibroz (örneğin karaciğer fibrozu), nörodejenerasyon ile nöronal ölümü kapsayan hastalık durumları (örneğin Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı) ve kanser de dahil olmak üzere, CXCR3 aksisi aracılığıyla sağlanan

veya devam ettirilen hastalıkların tedavisi için kullanılabilen etkili CXCR3 modülatörleri olduğunu ortaya çıkarılmıştır.

1) Bir birinci yapılandırmada, mevcut buluş Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir.



Formül (I)

burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

X N veya CH'yi temsil etmektedir;

R^1 heteroarili temsil etmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden (tercihen nitrojen) seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren 5 ila 10 üyeli bir monosiklik veya bisiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril bağımsız olarak ikamesizdir veya mono- veya di-ikamelidir, burada ikameler, bağımsız olarak, (C_{1-4})alkil; (C_{3-6})sikloalkil; (C_{1-4})alkoksi; (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil; (C_{1-2})alkil-karbonil; hidroksi-(C_{1-4})alkil; halojen; (C_{1-2})floroalkil; fenil; ve heteroarilden oluşan gruptan seçilmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden (tercihen oksijen ve nitrojen) seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 veya 6 üyeli monosiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril, bağımsız olarak ikamesizdir veya (C_{1-4})alkil ile mono-ikamelidir; ve

R^2, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir;

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

Burada verilen tanımların, tarifname ve istemler boyunca, açıkça öne sürülen bir tanım daha geniş veya daha dar bir tanım sunmadığı sürece, yapılandırmalar 1) ila 24'ten birinde tanımlanan Formüller (I), (I_{TA}), (I_{St1}) ve (I_{St2})'ye ait bileşiklere ve *mutatis mutandis* için geçerli olması amaçlanmaktadır. Bir terimin bir tanımının veya tercih edilen bir tanımının, burada tanımlandığı üzere diğer terimlerden herhangi birinin veya bunların tamamının herhangi bir tanımından veya tercih edilen tanımından bağımsız olarak (ve bununla kombinasyon halinde) ilgili terimi belirlediği ve bunun yerini alabildiği açıkça anlaşılmaktadır.

Yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri, bir veya daha fazla asimetrik karbon atomu gibi bir veya daha fazla stereojenik veya asimetrik merkezler içerebilmektedir. Formül (I)'in bileşikleri, böylelikle, stereoizomerlerinin karışımları olarak veya stereoizomerik olarak zenginleştirilmiş formda, tercihen saf stereoizomerler olarak bulunabilmektedir. Stereoizomerlerin karışımları, teknikte uzman bir lişi tarafından bilinen bir şekilde ayrılabilmektedir.

Örneğin enantiyomerler bağlamında kullanıldığında "zenginleştirilmiş" teriminin, mevcut buluş bağlamında, özellikle ilgili diğer enantiyomere göre ilgili enantiyomerin en az 70:30 oranında (mutatis mutandis: saflık) ve bilhassa en az 90:10 oranında (mutatis mutandis: %70 / %90'lık saflık) bulunduğu anlaşılmaktadır. Tercihen terim, ilgili esasen saf olan enantiyomere işaret etmektedir. "Esasen" teriminin, örneğin "esasen saf" gibi bir terimde kullanıldığında, mevcut buluş bağlamında, özellikle ilgili stereoizomer / bileşim / bileşik ve benzerinin, ilgili saf stereoizomer / bileşim / bileşik ve benzerinin ağırlık cinsinden en az yüzde 90, özellikle en az 95 ve bilhassa en az 99'u

miktarından oluştuğu anlaşılmaktadır.

"Halojen" terimi, florin, klorin, bromin veya iyodin anlamına gelmektedir. Bir "halojenin", "**R^{1}**"i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda, "halojen" terimi, tercihen flor veya klor ve daha tercihen flor anlamına gelmektedir.

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan "alkil" terimi, bir ila dört karbon atomu içeren bir düz veya dallanmış, doymuş hidrokarbon zincirine işaret etmektedir. "(C_{x-y})alkil" terimi (x ve y bir tamsayıdır), x ila y karbon atomlarını içermeden önce tanımlandığı üzere bir alkil grubuna işaret etmektedir. Örneğin, bir (C_{1-4})alkil grubu, bir ila dört karbon atom içermektedir. (C_{1-4})alkil gruplarının örnekleri metil, etil, *n*-propil, izo-propil, *n*-bütil, *izo*-bütil, *sek.*-bütil ve *tert.*-bütildir. (C_{1-3})alkil gruplarının örnekleri metil, etil, *n*-propil ve *izo*-propildir. (C_{1-2})alkil gruplarının örnekleri metil ve etildir. Bir "(C_{x-y})alkil" grubunun "**R1**"i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda, "(C_{x-y})alkil" terimi, meril, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-bütill, *izo*-bütil, *sek.*-bütil ve *tert.*-bütil ve tercihen metil, etil, *izo*-propil ve *tert.*-bütil anlamına gelmektedir. Bir "(C_{x-y})alkil" grubunun, kendisinin "**R^{1}**" i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olduğu bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda (veya bir "(C_{x-y})alkil" grubunun, "**R^{1A}**"yı temsil eden bir "heteroaril grubu"na ikame olması durumunda), "(C_{x-y})alkil" terimi, metil, etil, *n*-propll, *izo*-propll, *n*-bütil, *izo*-bütil, *sek.*-bütil ve *tert.*-bütil ve tercihen metil anlamına gelmektedir. **R^{1A}**'nın "(C_{x-y})alkil" i temsil etmesi durumunda, terim, metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-bütil, *izo*-bütil, *sek.*-bütil ve *tert.*-bütil; tercihen metil, etil, *izo*-propil ve *tert.*-bütil; ve daha tercihen metil, etil ve *izo*-propil anlamına gelmektedir. **R^{1B}**'in "(C_{x-y})alkil" i temsil etmesi durumunda, terim, metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-bütil, *izo*-bütil, *sek.*-bütil ve *tert.*-bütil; tercihen metil ve etil; ve daha tercihen metil anlamına gelmektedir.

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan "alkoksi" terimi, bir alkil-O-

grububa işaret etmektedir, burada alkil grubu yukarıda tanımlandığı gibidir. "(C_{x-y})alkoksi" terimi (x ve y bir tamsayıdır), x ila y karbpon atomlarını içermeden önce tanımlandığı üzere bir alkoksi grubuna işaret etmektedir. Örneğin bir (C_{1-4})alkoksi grubu, formül (C_{1-4})alkil-O-'nun bir grubu anlamına gelmektedir, burada "(C_{1-4})alkil" terimi, önceden verilmiş bir öneme sahiptir. (C_{1-4})alkoksi gruplarının örnekleri, metoksi, etoksi, *n*-propoksi, *izo*-propoksi, *n*-bütoksi, *izo*-bütoksi, *sek.*-bütoksi ve *tert.*-bütoksidir. (C_{1-2})alkoksi gruplarının örnekleri metoksi ve etoksidir. Bir "(C_{x-y})alkoksi" grubunun "**R**^{1}"i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda, "(C_{x-y})alkoksi" terimi, metoksi, etoksi, *n*-propoksi, *izo*-propoksi, *n*-bütoksi, *izo*-bütoksi, *sek.*-bütoksi ve *tert.*-bütoksi ve tercihen metoksi anlamına gelmektedir. **R**^{2} 'nin "(C_{x-y})alkoksi" yi temsil etmesi durumunda, terim, metoksi, etoksi, *n*-propoksi, *izo*-propoksi, *n*-bütoksi, *izo*-bütoksi, *sek.*-bütoksi ve *tert.*-bütoksi ave tercihen etoksi anlamına gelmektedir.

"Hidroksi-(C_{1-4})alkil" terimi, tek başına veya kombinasyon olarak kullanıldığında, bir hidrojen atomıunun hidroksi ile değiştirildiği bir ila dört karbon atomu içeren daha önce tanımlandığı gibi bir alkil grubunu refere eder. Bahsi geçen grupların örnekleri arasında hidroksi-metil, 1-hidroksi-etil, 2-hidroksi-etil, 1-hidroksi-prop-1-il, 2-hidroksi-prop-1-il, 3-hidroksi-prop-1-il, 1-hidroksi-prop-2-il, 2-hidroksi-prop-2-il, 1-hidroksi-büt-1-il, 2-hidroksi-büt-1-il, 3-hidroksi-büt-1-il, 4-hidroksi-büt-1-il, 1-hidroksi-büt-2-il, 2-hidroksi-büt-2-il, 3-hidroksi-büt-2-il, 4-hidroksi-büt-2-il, 1-hidroksi-2-metil-prop-1-il, 2-hidroksi-2-metil-prop-1-il, 3-hidroksi-2-metil-prop-1-il, ve 2-hidroksi-1,1-dimetil-et-1-il yer almaktadır. "hidroksi-(C_{1-4})alkil" grubu, "**R**^{1}""i (veya"**R**^{1A}" "hidroksi-(C_{1-4})alkil""i temsil ettiğinde) temsil eden "bir heteroaril grubu'nun" bir ikamesi olduğu durumda, "hidroksi-(C_{1-4})alkil" teriminin anlamı hidroksi-metil, 1-hidroksi-etil, 2-hidroksi-etil, 1-hidroksi-prop-1-il, 2-hidroksi-prop-1-il, 3-hidroksi-prop-1-il, 1-hidroksi-prop-2-il, 2-hidroksi-prop-2-il, 1-hidroksi-büt-1-il, 2-hidroksi-büt-1-il, 3-hidroksi-büt-1-il, 4-hidroksi-büt-1-il, 1-hidroksi-büt-2-il, 2-hidroksi-büt-2-il, 3-hidroksi-büt-2-il, 4-hidroksi-büt-2-il, 1-hidroksi-2-metil-prop-1-il, 2-hidroksi-2-metil-prop-1-il, 3-hidroksi-2-metil-prop-1-il, ve 2-hidroksi-1,1-dimetil-et-1-il olmaktadır. Tercih

edilenler hidroksi-metil ve 1-hidroksi-etil ve daha da tercih edilenler ise 1-hidroksi-etil olmaktadır.

"(C_{xa-ya})alkoksi-(C_{x-y})alkil" terimi (x, xa, y ve ya bir tamsayıdır), x ila y karbon atomu içeren, yukarıda tanımlanan bir alkil grubuna işaret etmektedir, burada bir hidrojen atomu, xa ila ya karbon atomu içeren, yukarıda tanımlanan (C_{xa-ya})alkoksi ile değiştirilmiştir. Örneğin, bir "(C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil grubu" bir veya iki karbon atomu içeren, yukarıda tanımlanan bir (C_{1-2})alkil grubuna işaret etmektedir, burada bir hidrojen atomu, bir veya iki karbon atomu içeren, yukarıda tanımlanan (C_{1-2})alkoksi ile değiştirilmiştir. (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil gruplarının örnekleri, metoksi-metil, 1-metoksi-etil, 2-metoksi-etil, etoksi-metil, 1-etoksi-etil ve 2-etoksi-etildir. Bir "(C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil" grubunun, "**R^1**" i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda (veya "**R^{1A}**"nın "(C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil" i temsil etmesi durumunda), "(C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil" terimi, metoksi-metil, 1-metoksi-etil, 2-metoksi-etil, etoksi-metil, 1-etoksi-etil ve 2-etoksi-etil ve tercihen metoksi-metil anlamında gelmektedir.

"Floroalkil" terimi, bir veya iki karbon aotmu içeren, yukarıda tanımlanan bir alkil grubuna işaret etmektedir, burada bir veya daha fazla (ve muhtemelen tamamı) hidrojen atomu, flor ile değiştirilmiştir. "(C_{x-y})floroalkil" terimi (x ve y bir tamsayıdır), x ila y karbpon atomlarını içermeden önce tanımlandığı üzere bir floroalkil grubuna işaret etmektedir. Örneğin bir (C_{1-2})floroalkil grubu bir veya iki karbon atomu içermektedir, burada bir ila beş hidrojen atomu, flor ile değiştirilmiştir. (C_{1-2})floroalkil gruplarının temsili örnekleri, floro metil, difloro metil, triflorometil, 1-floroetil, 1,1-difloroetil, 2-floroetil, 2,2-difloroetil, ve 2,2,2-trifloroetili kapsamaktadır. Bir "(C_{x-y})floroalkil" grubunun, "**R^1**" i temsil eden bir "heteroaril grubu"na bir ikame olması durumunda (veya "**R^{1A}**" nın "(C_{x-y})floroalkil" i temsil etmesi durumunda), "(C_{x-y})floroalkil" terimi, tercihen florometil, difloro metil, triflorometil, 1-floroetil, 1,1-difloroetil, 2-floroetil, 2,2-difloroetil, ve 2,2,2-trifloroetil ve daha tercihen difloro metil ve triflorometil anlamına gelmektedir. **R^2** 'nin "(C_{x-y})floroalkil" i temsil etmesi durumunda, terim,

tercihen florometil, diflorometil, trifloromethil, 1-floroetil, 1,1-difloroetil, 2-floroetil, 2,2-difloroetil, ve 2,2,2-trifloroetil ve daha tercihen trifloromethil anlamına gelmektedir.

"(C_{x-y})alkil-karbonil" terimi (x ve y bir tamsayıdır), x ila y karbon atomu içeren, yukarıda tanımlanan bir alkil grubuna işaret etmekte olup, bu, bir karbonil grubu vasıtasıyla molekülün geri kalanına tutturulmaktadır. Örneğin bir (C_{1-2})alkil-karbonil grubu, alkil kısmında bir veya iki karbon atomu içermektedir ve bir karbonil grubu vasıtasıyla molekülün geri kalanına tutturulmaktadır. "(C_{1-2})alkil-karbonil" gruplarının örnekleri metil-karbonil ve etil-karbonildir. Bir "(C_{1-2})alkil-karbonil" grubunun, "**R^1**"i temsil eden bir "heteroaril grubuna" bir ikame olması durumunda (veya "**R^{1A}**"nın "(C_{1-2})alkil-karbonil"i temsil etmesi durumunda), "(C_{1-2})alkil-karbonil" terimi, metil-karbonil ve etil-karbonil ve tercihen metil-karbonil (asetil) anlamına gelmektedir.

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan "sikloalkil" terimi, üç ila altı karbon atomu içeren bir doymuş karboksilik halkasına işaret etmektedir. "(C_{x-y})sikloalkil" terimi (x ve y bir tamsayıdır), x ila y karboon atomlarını içermeden önce tanımlandığı üzere bir sikloalkil grubuna işaret etmektedir. Örneğin, bir (C_{3-6})sikloalkil grubu, üç ila altı karbon atomu içermektedir. (C_{3-6})sikloalkil gruplarının örnekleri siklopropil, siklobütil, siklopentil ve siklohekzildir. Bir "(C_{3-6})sikloalkil" grubunun, "**R^1**" i temsil eden bir "heteroaril grubuna" bir ikame olması durumunda (veya "**R^{1A}**" nın "(C_{3-6})sikloalkil" i temsil etmesi durumunda), "(C_{3-6})sikloalkil" terimi, sikloropil, siklobütil, siklopentil ve siklohekzil, tercihen siklopropil ve siklobütil ve daha tercihen silkopropil anlamına gelmektedir. "**R^2**" nin "(C_{3-6})sikloalkil" i temsil etmesi durumunda, terim, siklopropil, siklobütil, siklopentil ve siklohekzil ve tercihen siklopropil anlamına gelmektedir.

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan "heteroaril" terimi, spesifik olarak tanımlanan bir hetero-aril grubuna işaret etmekte olup, bu grup, spesifik olarak tanımlandığı üzere ikamesiz veya ikameli olabilmektedir. "Heteroarilin,

bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 ila 10 üyeli monosiklik veya bisiklik aromatik halka olduğu teteroaril gruplarının örnekleri", furanil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, tiyofenil, tiyazolil, izotiyazolil, tiadiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil, indolil, izoindolil, benzofuranil, izobenzofuranil, benzotiyofenil, indazolil, benzimidazolil, benzoksazolil, benzizoksazolil, benzotiyazolil, benzoizotiyazolil, benzotriazolil, benzoksadiazolil, benzotiadiazolil, kinolinil, izokinolinil, naftiridinil, sinnolinil, kinazolinil, kinoksalinil, ftalazinil, pirrolopiridinil, pirazolopiridinil, ve imidazopiridinildir. Daha sınırlı bir tanıma sahip olan bir heteroaril grubu bakımından, örnek listesi, ilgili sınırlamalar göz önünde bulundurularak yukarıda bahsedilen listeden oluşturulabilmektedir. Örneğin, "heteroarilin, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 ila 6 üyeli monosiklik veya bisiklik aromatik halka olduğu teteroaril gruplarının örnekleri", füranil, oksazolik, azoksazolil, oksadiazolil, tiyofenil, tiyazolil, izotiyazolil, tiadiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, pirinidil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil ve triazinildir. "**R**[1]" i temsil eden "heteroaril grupları"nın tercih edilen örnekler, pirazolil)özellikle pirazol-1-il), (özellikle [1,2,4]triazol-1-il), indolil (özellikle indol-1-il), benzimidazolil (özellikle benzimidazol-1-il) ve imidazo[4,5-b]piridinildir (özellikle imidazo[4,5-b]piridin-3-il) ve en çok tercşh edilecek şekilde [1,2,4]triazol-1-il'dir; heteroaril grubu, spesifik olarak tanımlandığı üzere ikamesiz veya ikameli olabilmektedir;"**R**[1]" i temsil eden "ikamesiz veya ikameli heteroaril-grupları"nın örnekleri, 3-metil-pirazol-1-il, 3-metil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-etil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-*tert.*-bütil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-siklo-propil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-asetil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-(1-hidroksi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il, 3-difloro**m**etil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il, 3-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-il, 5-metil-[1,2,4]triazol-1-il, 5-etil-[1,2,4]triazol-1-il, 3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il, 3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il, 5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il, 5-metoksi-indol-1-

il, 5-floro-indol-1-il, benzimidazol-1-il ve imidazo[4,5-b]piridin-3-il'dir. Diğer örnekler ise 3-etil-pirazol-1-il ve 3-siklopropil-pirazol-1-il'dir. "**R^1**" i temsil eden bir hetroaril grubuna (veya "**R^{1A}**" yı temsil eden "hetero-aril grupları) bir ikame olan "heteroaril-grupları"nın tercih edilen örnekleri, oksadiazolil (özellikle [1,2,4]oksadiazol-3-il) ve pirinidildir (özellikle piridin-2-il); heteroaril grupları spesifik olarak tanımlandıüı üzere ikamesiz veya ikameli olabilmektedir; "**R^1**" i temsil eden bir heteroaril grubuna ikame olan "ikamesiz veya ikameli heteroaril-grupları"nın örnekleri (veya "**R^{1A}**" i temsil eden "ikameli veya ikamesiz heteroaril-grupları"), 5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il ve piridin-2-il'dir.

2) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırma 1)'e göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

X N'yi temsil etmektedir;

R^1 heteroarili temsil etmektedir, burada heteroaril 1, 2 veya 3 heteroatom içeren 5 ila 10 üyeli bir monosiklik veya bisiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril bağımsız olarak ikamesizdir veya mono- veya di-ikamelidir, burada ikameler, bağımsız olarak, (C_{1-4})alkil; (C_{3-6})sikloalkil; (C_{1-4})alkoksi; (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil; (C_{1-2})alkil-karbonil; hidroksi-(C_{1-4})alkil; halojen; ve (C_{1-2})floroalkilden oluşan gruptan seçilmektedir; ve

R^2, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir;

ve buluş bu bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilen tuzları) ile ilgilidir.

3) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırma 1)'e göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

X N'yi temsil etmektedir;

R^1 bağımsız olarak mono- veya di-ikameli olan 2 ila 3 nitrojen atomu içeren bir 5 üyeli monosiklik heteroaril grubunu temsil etmektedir, burada ikameler bağımsız olarak C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, hidroksi-

(C_{1-4})alkil ve (C_{1-2})floroalkilden oluşan gruptan seçilmektedir; veya (C_{1-4})alkoksi veya halojen ile mono-ikameli olan veya ikamesiz olan 1, 2 veya 3 nitrojen atomu içeren bir 9 üyeli bisiklik aromatik halkayı temsil etmektedir; ve

R^2, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya triflorometili temsil etmektedir; ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

4) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 3)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

n, 1 tamsayısını temsil etmektedir;

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

5) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 3)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

n 2 tamsayısını temsil etmektedir;

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

6) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 5)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

R^1 bağımsız olarak mono- veya di-ikameli olan 2 veya 3 nitrojen atomu içeren bir 5 üyeli monosiklik heteroaril grubunu temsil etmektedir, burada ikameler bağımsız olarak (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil ve (C_{1-2})floroalkilden oluşan gruptan seçilmektedir;

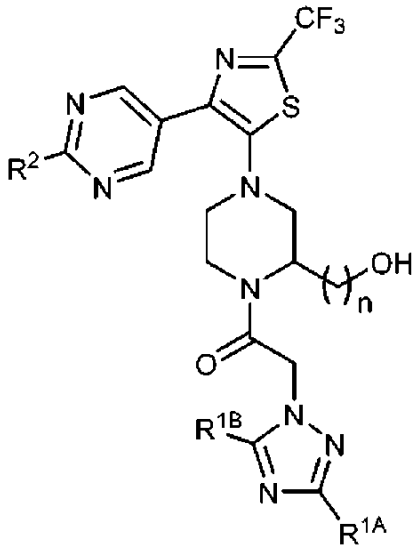
ve bu bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

7) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 6)'dan herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada

R² triflorometili temsil etmektedir;

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

8) Buluşun bir başka yapılandırması, ayrıca Formül (I_{TA})'nın bileşikleri olan, yapılandırma 1)'e göre Formül (I)'in bileşikleri ile ilgilidir, burada



Formül I_{TA}

burada

n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;

R^{1A} hidrojen, (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, (C_{1-2})alkil-karbonil, hidroksi-(C_{1-4})alkil, (C_{1-2})floroalkil, fenil veya heteroarili temsil etmektedir, burada heteroaril, bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfüreden (tercihen oksijen ve nitrojen) seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren bir 5 veya 6 üyeli monosiklik aromatik halkadır ve burada heteroaril, bağımsız olarak (C_{1-4})alkil ile mono-ikamelidir veya ikamesizdir;

R^{1B} hidrojen veya (C_{1-4})alkili temsil etmektedir; ve

R^2 ise (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir.

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları)

ile ilgilidir.

9) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırma 8)'e göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;
$\mathbf{R^{1A}}$, (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, (C_{1-2})alkil-karbonil, hidroksi-(C_{1-4})alkil veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir; ve $\mathbf{R^{1B}}$ hidrojen veya (C_{1-4})alkili temsil etmektedir; veya
$\mathbf{R^{1A}}$, hidrojeni temsil etmektedir ve $\mathbf{R^{1B}}$ ise (C_{1-4})alkili temsil etmektedir;
ve
$\mathbf{R^2}$ (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

10) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırma 8)'e göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
n 1 veya 2 tamsayısını temsil etmektedir;
$\mathbf{R^{1A}}$ (C_{1-4})alkil veya (C_{3-6})sikloalkili temsil etmektedir;
$\mathbf{R^{1B}}$ hidrojen veya (C_{1-4})alkili temsil etmektedir; ve
$\mathbf{R^2}$ ise siklopropil, etoksi veya triflorometili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

11) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 10)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
n 1 tamsayısını temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

12) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 10)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada

n 2 tamsayısını temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

13) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8), 9), 11) veya 12)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^{1A}}$, (C_{1-4})alkil, (C_{3-6})sikloalkil, (C_{1-2})alkoksi-(C_{1-2})alkil, hidroksi-(C_{1-4})alkil veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

14) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8), 9), 11) veya 12)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^{1A}}$ (C_{1-4})alkil veya (C_{3-6})sikloalkili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

15) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 12)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^{1A}}$ metil, etil, izo-propil veya siklopropili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

16) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 15)'ten herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^{1B}}$ hidrojeni temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

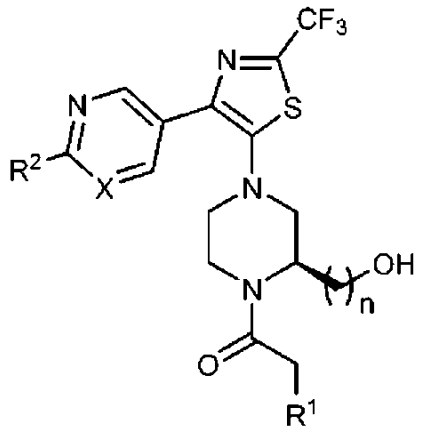
17) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 15)'ten herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada

$\mathbf{R^{1B}}$ metili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

18) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8), 9), 11) veya 17)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^2}$(C_{1-4})alkoksi veya (C_{1-2})floroalkili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

19) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 8) ila 17)'den herhangi birine göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri ile ilgilidir, burada
$\mathbf{R^2}$ triflorometili temsil etmektedir;
ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

20) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 19)'dan herhangi birine göre bileşikler ile ilgilidir,
burada stereojenik merkezin mutlak konfigürasyonu, formül (I_{St1})'de gösterildiği gibidir

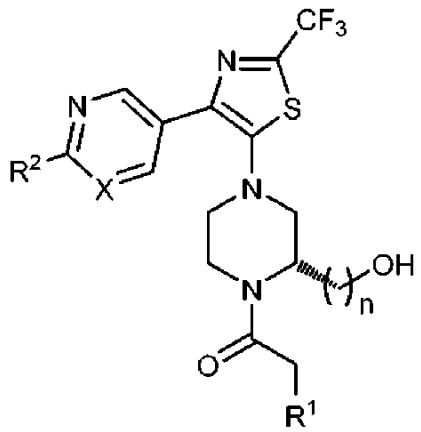


(I_{St1})

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları)

ile ilgilidir.

21) Buluşun bir başka yapılandırması, yapılandırmalar 1) ila 19)'dan herhangi birine göre bileşikler ile ilgilidir, urada stereojenik merkezin mutlak konfigürasyonu, formül (I_{St2})'de gösterildiği gibidir



(I_{St2})

ve bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları) ile ilgilidir.

22) Yapılandırma 1)'de tanımlandığı gibi Formül (I)'in bileşikleri veya bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak uygun olan tuzları):

2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;

1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;

1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-

tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(S)-4-[4-(2-Etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-trif-luorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-4-[4-(2-etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(6-triflorometil-piridin-3-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-Benzoimidazol-1-il-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(5-Floro-indol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metoksi-indol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-

(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-[3-(1-Hidroksi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(5-Etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanon;
2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
2-(3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-

(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(5-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon;
1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon; ve
2-(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon.

23) Yapılandırma 1)'de tanımlandığı gibi Formül (I)'in bileşikleri veya bu tür bileşiklerin tuzları (özellikle farmasötik olarak uygun olan tuzları):

1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon;
1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon;
2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon; ve
2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon.

24) Dolayısıyla buluş, yapılandırma 1)'e göre Formül (I)'in bileşikleri, yapılandırma 8)'e göre Formül (I_{TA})'nın bileşikleri, yapılandırma 20)'ye göre Formül (I_{St1})'in bileşikleri, yapılandırma 21)'e göre Formül (I_{St2})'nin bileşikleri, ilgili bağımlılıkları göz önünde bulundurularak yapılandırmalar 2) ila 7), 9) ila 19), 22) ve 23)'ten herhangi birinin özellikleri tarafından sınırlandırılan bileşikler; bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları; özellikle oroimmün rahatsızlıklar, inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, organ reddi, fibroz, nörodejeneratif rahatsızlıklar ve kanser gibi CXCR3 vasıtasıyla sinyalleşen ligandların işlev bozukluğu veya CXCR3 reseptörünün işlev bozukluğu ile ilgili olan rahatsızlıkların tedavisinde ilaçlar olarak bu tür bileşiklerin kullanılması ile ilgilidir. Özellikle, formüller (I), (I_{TA}), (I_{St1}) ve (I_{St2})'nin bileşikleri ile ilgili aşağıdaki yapılandırmalar mümkündür, amaçlanmaktadır ve burada spesifik olarak bireyselleştirilmiş biçimde açıklanmaktadır: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 11+8+1, 11+9+8+1, 11+10+8+1, 12+8+1, 12+9+8+1, 12+10+8+1, 13+8+1, 13+9+8+1, 13+11+8+1, 13+11+9+8+1, 13+11+10+8+1, 13+12+8+1, 13+12+9+8+1, 13+12+10+8+1, 14+8+1, 14+9+8+1, 14+11+8+1, 14+11+9+8+1, 14+11+10+8+1, 14+12+8+1, 14+12+9+8+1, 14+12+10+8+1, 15+8+1, 15+9+8+1, 15+10+8+1, 15+11+8+1, 15+11+9+8+1, 15+11+10+8+1, 15+12+8+1, 15+12+9+8+1, 15+12+10+8+1, 16+8+1, 16+9+8+1, 16+10+8+1, 16+11+8+1, 16+11+9+8+1, 16+11+10+8+1, 16+12+8+1, 16+12+9+8+1, 16+12+10+8+1, 16+13+8+1, 16+13+9+8+1, 16+13+11+8+1, 16+13+11+9+8+1, 16+13+11+10+8+1, 16+13+12+8+1, 16+13+12+9+8+1, 16+13+12+10+8+1, 16+14+8+1, 16+14+9+8+1, 16+14+11+8+1, 16+14+11+9+8+1, 16+14+11+10+8+1, 16+14+12+8+1, 16+14+12+9+8+1, 16+14+12+10+8+1, 16+15+8+1, 16+15+9+8+1, 16+15+10+8+1,

16+15+11+8+1, 16+15+11+9+8+1, 16+15+11+10+8+1, 16+15+12+8+1, 16+15+12+9+8+1, 16+15+12+10+8+1, 17+8+1, 17+9+8+1, 17+10+8+1, 17+11+8+1, 17+11+9+8+1, 17+11+10+8+1, 17+12+8+1, 17+12+9+8+1, 17+12+10+8+1, 17+13+8+1, 17+13+9+8+1, 17+13+11+8+1, 17+13+11+9+8+1, 17+13+11+ 10+8+1, 17+13+12+8+1, 17+13+12+9+8+1, 17+13+12+10+8+1, 17+14+8+1, 17+14+9+8+1, 17+14+11+8+1, 17+14+11+9+8+1, 17+14+11+10+8+1, 17+14+12+8+1, 17+14+12+9+8+1, 17+14+12+10+8+1, 17+15+8+1, 17+15+9+8+1, 17+15+10+8+1, 17+15+11+8+1, 17+15+11+9+8+1, 17+15+11+10+8+1, 17+15+12+8+1, 17+15+12+9+8+1, 17+15+12+10+8+1, 18+8+1, 18+9+8+1, 18+11+8+1, 18+11+9+8+1, 18+11+10+8+1, 18+12+8+1, 18+12+9+8+1, 18+12+10+8+1, 18+13+8+1, 18+13+9+8+1, 18+13+11+8+1, 18+13+11+9+8+1, 18+13+11+10+8+1, 18+13+12+8+1, 18+13+12+9+8+1, 18+13+12+10+8+1, 18+14+8+1, 18+14+9+8+1, 18+14+11+8+1, 18+14+11+9+8+1, 18+14+11+10+8+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+9+8+1, 18+14+12+10+8+1, 18+15+8+1, 18+15+9+8+1, 18+15+10+8+1, 18+15+11+8+1, 18+15+11+9+8+1, 18+15+11+10+8+1, 18+15+12+8+1, 18+15+12+9+8+1, 18+15+12+10+8+1, 18+16+8+1, 18+16+9+8+1, 18+16+10+8+1, 18+16+11+8+1, 18+16+11+9+8+1, 18+16+11+10+8+1, 18+16+12+8+1, 18+16+12+9+8+1, 18+16+12+10+8+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+9+8+1, 18+16+13+11+8+1, 18+16+13+11+9+8+1, 18+16+13+11+10+8+1, 18+16+13+12+8+1, 18+16+13+12+9+8+1, 18+16+13+12+10+8+1, 18+16+14+8+1, 18+16+14+9+8+1, 18+16+14+11+8+1, 18+16+14+11+9+8+1, 18+16+14+11+10+8+1, 18+16+14+12+8+1, 18+16+14+12+9+8+1, 18+16+14+12+10+8+1, 18+16+15+8+1, 18+16+15+9+8+1, 18+16+15+10+8+1, 18+16+15+11+8+1, 18+16+15+11+9+8+1, 18+16+15+11+10+8+1, 18+16+15+12+8+1, 18+16+15+12+9+8+1, 18+16+15+12+10+8+1, 18+17+8+1, 18+17+9+8+1, 18+17+10+8+1, 18+17+11+8+1, 18+17+11+9+8+1, 18+17+11+10+8+1, 18+17+12+8+1, 18+17+12+9+8+1, 18+17+12+10+8+1, 18+17+13+8+1, 18+17+13+9+8+1, 18+17+13+11+8+1, 18+17+13+11+9+8+1,

18+17+13+11+10+8+1, 18+17+13+12+8+1, 18+17+13+12+9+8+1, 18+17+13+12+ 10+8+1, 18+17+14+8+1, 18+17+14+9+8+1, 18+17+14+11+8+1, 18+17+14+11+9+8+1, 18+17+14+11+10+8+1, 18+17+14+12+8+1, 18+17+14+12+9+8+1, 18+17+14+12+10+8+1, 18+17+15+8+1, 18+17+15+9+8+1, 18+17+15+10+8+1, 18+17+15+11+8+1, 18+17+15+11+9+8+1, 18+17+15+11+10+8+1, 18+17+15+12+8+1, 18+17+15+12+9+8+1, 18+17+15+12+10+8+1, 19+8+1, 19+9+8+1, 19+10+8+1, 19+11+8+1, 19+11+9+8+1, 19+11+10+8+1, 19+12+8+1, 19+12+9+8+1, 19+12+10+8+1, 19+13+8+1, 19+13+9+8+1, 19+13+11+8+1, 19+13+11+9+8+1, 19+13+11+10+8+1, 19+13+12+8+1, 19+13+12+9+8+1, 19+13+12+10+8+1, 19+14+8+1, 19+14+9+8+1, 19+14+11+8+1, 19+14+11+9+8+1, 19+14+11+10+8+1, 19+14+12+8+1, 19+14+12+9+8+1, 19+14+12+10+8+1, 19+15+8+1, 19+15+9+8+1, 19+15+10+8+1, 19+15+11+8+1, 19+15+11+9+8+1, 19+15+11+10+8+1, 19+15+12+8+1, 19+15+12+9+8+1, 19+15+12+10+8+1, 19+16+8+1, 19+16+9+8+1, 19+16+10+8+1, 19+16+11+8+1, 19+16+11+9+8+1, 19+16+11+10+8+1, 19+16+12+8+1, 19+16+12+9+8+1, 19+16+12+10+8+1, 19+16+13+8+1, 19+16+13+9+8+1, 19+16+13+11+8+1, 19+16+13+11+9+8+1, 19+16+13+11+10+8+1, 19+16+13+12+8+1, 19+16+13+12+9+8+1, 19+16+13+12+10+8+1, 19+16+14+8+1, 19+16+14+9+8+1, 19+16+14+11+8+1, 19+16+14+11+9+8+1, 19+16+14+11+10+8+1, 19+16+14+12+8+1, 19+16+14+12+9+8+1, 19+16+14+12+10+8+1, 19+16+15+8+1, 19+16+15+9+8+1, 19+16+15+10+8+1, 19+16+15+11+8+1, 19+16+15+11+9+8+1, 19+16+15+11+10+8+1, 19+16+15+12+8+1, 19+16+15+12+9+8+1, 19+16+15+12+10+8+1, 19+17+8+1, 19+17+9+8+1, 19+17+10+8+1, 19+17+11+8+1, 19+17+11+9+8+1, 19+17+11+10+8+1, 19+17+12+8+1, 19+17+12+9+8+1, 19+17+12+10+8+1, 19+17+13+8+1, 19+17+13+9+8+1, 19+17+13+11+8+1, 19+17+13+11+9+8+1, 19+17+13+11+10+8+1, 19+17+13+12+8+1, 19+17+13+12+9+8+1, 19+17+13+12+10+8+1, 19+17+14+8+1, 19+17+14+9+8+1, 19+17+14+11+8+1, 19+17+14+11+9+8+1, 19+17+14+11+10+8+1,

19+17+14+12+8+1, 19+17+14+12+9+8+1, 19+17+14+12+10+8+1, 19+17+15+8+1, 19+17+15+9+8+1, 19+17+15+10+8+1, 19+17+15+11+8+1, 19+17+15+11+9+8+1, 19+17+15+11+10+8+1, 19+17+15+12+8+1, 19+17+15+12+9+8+1, 19+17+15+12+10+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+4+3+1, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 20+6+1, 20+6+2+1, 20+6+3+1, 20+6+4+1, 20+6+4+2+1, 20+6+4+3+1, 20+6+5+1, 20+6+5+2+1, 20+6+5+3+1, 20+7+1, 20+7+2+1, 20+7+3+1, 20+7+4+1, 20+7+4+2+1, 20+7+4+3+1, 20+7+5+1, 20+7+5+2+1, 20+7+5+3+1, 20+7+6+1, 20+7+6+2+1, 20+7+6+3+1, 20+7+6+4+1, 20+7+6+4+2+1, 20+7+6+4+3+1, 20+7+6+5+1, 20+7+6+5+2+1, 20+7+6+5+3+1, 20+8+1, 20+9+8+1, 20+10+8+1, 20+11+8+1, 20+11+9+8+1, 20+11+10+8+1, 20+12+8+1, 20+12+9+8+1, 20+12+10+8+1, 20+13+8+1, 20+13+9+8+1, 20+13+11+8+1, 20+13+11+9+8+1, 20+13+11+10+8+1, 20+13+12+8+1, 20+13+12+9+8+1, 20+13+12+10+8+1, 20+14+8+1, 20+14+9+8+1, 20+14+11+8+1, 20+14+11+9+8+1, 20+14+11+10+8+1, 20+14+12+8+1, 20+14+12+9+8+1, 20+14+12+10+8+1, 20+15+8+1, 20+15+9+8+1, 20+15+10+8+1, 20+15+11+8+1, 20+15+11+9+8+1, 20+15+11+10+8+1, 20+15+12+8+1, 20+15+12+9+8+1, 20+15+12+10+8+1, 20+16+8+1, 20+16+9+8+1, 20+16+10+8+1, 20+16+11+8+1, 20+16+11+9+8+1, 20+16+11+10+8+1, 20+16+12+8+1, 20+16+12+9+8+1, 20+16+12+10+8+1, 20+16+13+8+1, 20+16+13+9+8+1, 20+16+13+11+8+1, 20+16+13+11+9+8+1, 20+16+13+11+10+8+1, 20+16+13+12+8+1, 20+16+13+12+9+8+1, 20+16+13+12+10+8+1, 20+16+14+8+1, 20+16+14+9+8+1, 20+16+14+11+8+1, 20+16+14+11+9+8+1, 20+16+14+11+10+8+1, 20+16+14+12+8+1, 20+16+14+12+9+8+1, 20+16+14+12+10+8+1, 20+16+15+8+1, 20+16+15+9+8+1, 20+16+15+10+8+1, 20+16+15+11+8+1, 20+16+15+11+9+8+1, 20+16+15+11+10+8+1, 20+16+15+12+8+1,20+16+15+12+9+8+1, 20+16+15+12+10+8+1, 20+17+8+1, 20+17+9+8+1, 20+17+10+8+1, 20+17+11+8+1,20+17+11+9+8+1, 20+17+11+10+8+1, 20+17+12+8+1, 20+17+12+9+8+1, 20+17+12+10+8+1, 20+17+13+8+1, 20+17+13+9+8+1,

20+17+13+11+8+1, 20+17+13+11+9+8+1, 20+17+13+11+10+8+1, 20+17+13+12+8+1, 20+17+13+12+9+8+1, 20+17+13+12+10+8+1, 20+17+14+8+1, 20+17+14+9+8+1, 20+17+14+11+8+1, 20+17+14+11+9+8+1, 20+17+14+11+10+8+1, 20+17+14+12+8+1, 20+17+14+12+9+8+1, 20+17+14+12+10+8+1, 20+17+15+8+1, 20+17+15+9+8+1, 20+17+15+10+8+1, 20+17+15+11+8+1, 20+17+15+11+9+8+1, 20+17+15+11+10+8+1, 20+17+15+12+8+1, 20+17+15+12+9+8+1, 20+17+15+12+ 10+8+1, 20+18+8+1, 20+18+9+8+1, 20+18+11+8+1, 20+18+11+9+8+1, 20+18+11+10+8+1, 20+18+12+8+1, 20+18+12+9+8+1, 20+18+12+10+8+1, 20+18+13+8+1, 20+18+13+9+8+1, 20+18+13+11+8+1, 20+18+ 13+11+9+8+1, 20+18+13+11+10+8+1, 20+18+13+12+8+1, 20+18+13+12+9+8+1, 20+18+13+12+10+8+1, 20+18+14+8+1, 20+18+14+9+8+1, 20+18+14+11+8+1, 20+18+14+11+9+8+1, 20+18+14+11+10+8+1, 20+18+14+12+8+1, 20+18+14+12+9+8+1, 20+18+14+12+10+8+1, 20+18+15+8+1, 20+18+15+9+8+1, 20+18+15+10+8+1, 20+18+15+11+8+1, 20+18+15+11+9+8+1, 20+18+15+11+10+8+1, 20+18+15+12+8+1, 20+18+15+12+9+8+1, 20+18+15+12+10+8+1, 20+18+16+8+1, 20+18+16+9+8+1, 20+18+16+10+8+1, 20+18+16+11+8+1, 20+18+16+11+9+8+1, 20+18+16+11+10+8+1, 20+18+16+12+8+1, 20+18+16+12+9+8+1, 20+18+16+12+10+8+1, 20+18+16+13+8+1, 20+18+16+13+9+8+1, 20+18+16+13+11+8+1, 20+18+16+13+ 11+9+8+1, 20+18+16+13+11+10+8+1, 20+18+16+13+12+8+1, 20+18+16+13+12+9+8+1, 20+18+16+13+12+ 10+8+1, 20+18+16+14+8+1, 20+18+16+14+9+8+1, 20+18+16+14+11+8+1, 20+18+16+14+11+9+8+1, 20+18+16+14+11+10+8+1, 20+18+16+14+12+8+1, 20+18+16+14+12+9+8+1, 20+18+16+14+12+10+8+1, 20+18+16+15+8+1, 20+18+16+15+9+8+1, 20+18+16+15+10+8+1, 20+18+16+15+11+8+1, 20+18+16+15+11+ 9+8+1, 20+18+16+15+11+10+8+1, 20+18+16+15+12+8+1, 20+18+16+15+12+9+8+1, 20+18+16+15+12+10+ 8+1, 20+18+17+8+1, 20+18+17+9+8+1, 20+18+17+10+8+1,

20+18+17+11+8+1, 20+18+17+11+9+8+1, 20+18+17+11+10+8+1, 20+18+17+12+8+1, 20+18+17+12+9+8+1, 20+18+17+12+10+8+1, 20+18+17+13+8+1, 20+18+17+13+9+8+1, 20+18+17+13+11+8+1, 20+18+17+13+11+9+8+1, 20+18+17+13+11+10+8+1, 20+18+17+13+12+8+1, 20+18+17+13+12+9+8+1, 20+18+17+13+12+10+8+1, 20+18+17+14+8+1, 20+18+17+14+9+ 8+1, 20+18+17+14+11+8+1, 20+18+17+14+11+9+8+1, 20+18+17+14+11+10+8+1, 20+18+17+14+12+8+1, 20+18+17+14+12+9+8+1, 20+18+17+14+12+10+8+1, 20+18+17+15+8+1, 20+18+17+15+9+8+1, 20+18+17+15+10+8+1, 20+18+17+15+11+8+1, 20+18+17+15+11+9+8+1, 20+18+17+15+11+10+8+1, 20+18+17+15+12+8+1, 20+18+17+15+12+9+8+1, 20+18+17+15+12+10+8+1, 20+19+8+1, 20+19+9+8+1, 20+19+10+8+1, 20+19+11+8+1, 20+19+11+9+8+1, 20+19+11+10+8+1, 20+19+12+8+1, 20+19+12+9+8+1, 20+19+12+10+8+1, 20+19+13+8+1, 20+19+13+9+8+1, 20+19+13+11+8+1, 20+19+13+11+9+8+1, 20+19+13+11+10+8+1, 20+19+13+12+8+1, 20+19+13+12+9+8+1, 20+19+13+12+10+8+1, 20+19+14+8+1, 20+19+14+9+8+1, 20+19+14+11+8+1, 20+19+14+11+9+8+1, 20+19+14+11+10+8+1, 20+19+14+12+8+1, 20+19+14+12+9+8+1, 20+19+14+12+10+8+1, 20+19+15+8+1, 20+19+15+9+8+1, 20+19+15+10+8+1, 20+19+15+11+8+1, 20+19+15+11+9+8+1, 20+19+15+11+10+8+1, 20+19+15+12+8+1, 20+19+15+12+9+8+1, 20+19+15+12+10+8+1, 20+19+16+8+1, 20+19+16+9+8+1, 20+19+16+10+8+1, 20+19+16+11+8+1, 20+19+ 16+11+9+8+1, 20+19+16+11+10+8+1, 20+19+16+12+8+1, 20+19+16+12+9+8+1, 20+19+16+12+10+8+1, 20+19+16+13+8+1, 20+19+16+13+9+8+1, 20+19+16+13+11+8+1, 20+19+16+13+11+9+8+1, 20+19+16+13+ 11+10+8+1, 20+19+16+13+12+8+1, 20+19+16+13+12+9+8+1, 20+19+16+13+12+10+8+1, 20+19+16+14+8+1, 20+19+16+14+9+8+1, 20+19+16+14+11+8+1, 20+19+16+14+11+9+8+1, 20+19+16+14+11+10+8+1, 20+19+16+14+12+8+1,

20+19+16+14+12+9+8+1, 20+19+16+14+12+10+8+1, 20+19+16+15+8+1, 20+19+16+15+9+8+1, 20+19+16+15+10+8+1, 20+19+16+15+11+8+1, 20+19+16+15+11+9+8+1, 20+19+16+15+11+10+8+1, 20+19+16+15+12+8+1, 20+19+16+15+12+9+8+1, 20+19+16+15+12+10+8+1, 20+19+17+8+1, 20+19+17+9+8+1, 20+19+17+10+8+1, 20+19+17+11+8+1, 20+19+17+11+9+8+1, 20+19+17+11+10+8+1,20+19+17+12+8+1, 20+19+17+12+9+8+1, 20+19+17+12+10+8+1, 20+19+17+13+8+1, 20+19+17+13+9+8+1, 20+19+17+13+11+8+1, 20+19+17+13+11+9+8+1, 20+19+17+13+11+10+8+1, 20+19+17+13+12+8+1, 20+19+17+13+12+9+8+1, 20+19+17+13+12+10+8+1, 20+19+17+14+8+1, 20+19+17+14+9+8+1, 20+19+17+14+11+8+1, 20+19+17+14+11+9+8+1, 20+19+17+14+11+10+8+1, 20+19+17+14+12+8+1, 20+19+17+14+12+9+8+1, 20+19+17+14+12+10+8+1, 20+19+17+15+8+1, 20+19+17+15+9+8+1, 20+19+17+15+10+8+1, 20+19+17+15+11+8+1, 20+19+17+15+11+9+8+1, 20+19+17+15+11+10+8+1, 20+19+17+15+12+8+1, 20+19+17+15+12+9+8+1, 20+19+17+15+12+10+8+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+4+1, 21+4+2+1, 21+4+3+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+3+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+3+1, 21+6+4+1, 21+6+4+2+1, 21+6+4+3+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+6+5+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1, 21+7+4+1, 21+7+4+2+1, 21+7+4+3+1, 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+1, 21+7+6+2+1, 21+7+6+3+1, 21+7+6+4+1, 21+7+6+4+2+1, 21+7+6+4+3+1, 21+7+6+5+1, 21+7+6+5+2+1, 21+7+6+5+3+1, 21+8+1, 21+9+8+1, 21+10+8+1, 21+11+8+1, 21+11+9+8+1, 21+11+10+8+1, 21+12+8+1, 21+12+9+8+1, 21+12+10+8+1, 21+13+8+1, 21+13+9+8+1, 21+13+11+8+1, 21+13+11+9+8+1, 21+13+11+10+8+1, 21+13+12+8+1, 21+13+12+9+8+1, 21+13+12+10+8+1, 21+14+8+1, 21+14+9+8+1, 21+14+11+8+1, 21+14+11+9+8+1, 21+14+11+10+8+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+9+8+1, 21+14+12+10+8+1, 21+15+8+1, 21+15+9+8+1, 21+15+10+8+1, 21+15+11+8+1, 21+15+11+9+8+1, 21+15+11+10+8+1, 21+15+12+8+1,

21+15+12+9+8+1, 21+15+12+10+8+1, 21+16+8+1, 21+16+9+8+1, 21+16+10+8+1, 21+16+11+8+1, 21+16+11+9+8+1, 21+16+11+10+8+1, 21+16+12+8+1, 21+16+12+9+8+1, 21+16+12+10+8+1, 21+16+13+8+1, 21+16+13+9+8+1, 21+16+13+11+8+1, 21+16+13+11+9+8+1, 21+16+13+11+10+8+1, 21+16+13+12+8+1, 21+16+13+12+9+8+1, 21+16+13+12+10+8+1, 21+16+14+8+1, 21+16+14+9+8+1, 21+16+14+11+8+1, 21+16+14+11+9+8+1, 21+16+14+11+10+8+1, 21+16+14+12+8+1, 21+16+14+12+9+8+1, 21+16+14+12+10+8+1, 21+16+15+8+1, 21+16+15+9+8+1, 21+16+15+10+8+1, 21+16+15+11+8+1, 21+16+15+11+9+8+1, 21+16+15+11+10+8+1, 21+16+15+12+8+1, 21+16+15+12+9+8+1, 21+16+15+12+10+8+1, 21+17+8+1, 21+17+9+8+1, 21+17+10+8+1, 21+17+11+8+1, 21+17+11+9+8+1, 21+17+11+10+8+1, 21+17+12+8+1, 21+17+12+9+8+1, 21+17+12+10+8+1, 21+17+13+8+1, 21+17+13+9+8+1, 21+17+13+11+8+1, 21+17+13+11+9+8+1, 21+17+13+11+10+8+1, 21+17+13+12+8+1, 21+17+13+12+9+8+1, 21+17+13+12+10+8+1, 21+17+14+8+1, 21+17+14+9+8+1, 21+17+14+11+8+1, 21+17+14+11+9+8+1, 21+17+14+11+10+8+1, 21+17+14+12+8+1, 21+17+14+12+9+8+1, 21+17+14+12+10+8+1, 21+17+15+8+1, 21+17+15+9+8+1, 21+17+15+10+8+1, 21+17+15+11+8+1, 21+17+15+11+9+8+1, 21+17+15+11+10+8+1, 21+17+15+12+8+1, 21+17+15+12+9+8+1, 21+17+15+12+10+8+1, 21+18+8+1, 21+18+9+8+1, 21+18+11+8+1, 21+18+11+9+8+1, 21+18+11+10+8+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+9+8+1, 21+18+12+10+8+1, 21+18+13+8+1, 21+18+13+9+8+1, 21+18+13+11+8+1, 21+18+13+11+9+8+1, 21+18+13+11+10+8+1, 21+18+13+12+8+1, 21+18+13+12+9+8+1, 21+18+13+12+10+8+1, 21+18+14+8+1, 21+18+14+9+8+1, 21+18+14+11+8+1, 21+18+14+11+9+8+1, 21+18+14+11+10+8+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+9+8+1, 21+18+14+12+10+8+1, 21+18+15+8+1, 21+18+15+9+8+1, 21+18+15+10+8+1, 21+18+15+11+8+1, 21+18+15+11+9+8+1, 21+18+15+11+10+8+1, 21+18+15+12+8+1, 21+18+15+12+9+8+1, 21+18+15+12+10+8+1, 21+18+16+8+1,

21+18+16+9+8+1, 21+18+16+10+8+1, 21+18+16+11+8+1, 21+18+16+11+9+8+1, 21+18+16+11+10+8+1, 21+18+16+12+8+1, 21+18+16+12+9+8+1, 21+18+16+12+10+8+1, 21+18+16+13+8+1, 21+18+16+13+9+8+1, 21+18+16+13+11+8+1, 21+18+16+13+11+9+8+1, 21+18+16+13+11+10+8+1, 21+18+16+13+12+8+1, 21+18+16+13+12+9+8+1, 21+18+16+13+12+10+8+1, 21+18+16+14+8+1, 21+18+16+14+9+8+1, 21+18+16+14+11+ 8+1, 21+18+16+14+11+9+8+1, 21+18+16+14+11+10+8+1, 21+18+16+14+12+8+1, 21+18+16+14+12+9+8+1, 21+18+16+14+12+10+8+1, 21+18+16+15+8+1, 21+18+16+15+9+8+1, 21+18+16+15+10+8+1, 21+18+16+15+ 11+8+1, 21+18+16+15+11+9+8+1, 21+18+16+15+11+10+8+1, 21+18+16+15+12+8+1, 21+18+16+15+12+9+ 8+1, 21+18+16+15+12+10+8+1, 21+18+17+8+1, 21+18+17+9+8+1, 21+18+17+10+8+1, 21+18+17+11+8+1, 21+18+17+11+9+8+1, 21+18+17+11+10+8+1, 21+18+17+12+8+1, 21+18+17+12+9+8+1, 21+18+17+12+10+ 8+1, 21+18+17+13+8+1, 21+18+17+13+9+8+1, 21+18+17+13+11+8+1, 21+18+17+13+11+9+8+1, 21+18+17+13+11+10+8+1, 21+18+17+13+12+8+1, 21+18+17+13+12+9+8+1, 21+18+17+13+12+10+8+1, 21+18+17+14+8+1, 21+18+17+14+9+8+1, 21+18+17+14+11+8+1, 21+18+17+14+11+9+8+1, 21+18+17+14+11+10+8+1, 21+18+17+14+12+8+1, 21+18+17+14+12+9+8+1, 21+18+17+14+12+10+8+1, 21+18+17+15+8+1, 21+18+17+15+9+8+1, 21+18+17+15+10+8+1, 21+18+17+15+11+8+1, 21+18+17+15+11+9+8+1, 21+18+17+15+11+10+8+1, 21+18+17+15+12+8+1, 21+18+17+15+12+9+8+1, 21+18+17+15+12+10+8+1, 21+19+8+1, 21+19+9+8+1, 21+19+10+8+1, 21+19+11+8+1, 21+19+11+9+8+1, 21+19+11+10+8+1, 21+19+12+8+1,21+19+12+9+8+1, 21+19+12+10+8+1, 21+19+13+8+1, 21+19+13+9+8+1, 21+19+13+11+8+1, 21+19+13+11+9+8+1, 21+19+13+11+10+8+1, 21+19+13+12+8+1, 21+19+13+12+9+8+1, 21+19+13+12+10+ 8+1, 21+19+14+8+1,

21+19+14+9+8+1, 21+19+14+11+8+1, 21+19+14+11+9+8+1, 21+19+14+11+10+8+1, 21+19+14+12+8+1, 21+19+14+12+9+8+1, 21+19+14+12+10+8+1, 21+19+15+8+1, 21+19+15+9+8+1, 21+19+15+10+8+1, 21+19+15+11+8+1, 21+19+15+11+9+8+1, 21+19+15+11+10+8+1, 21+19+15+12+8+1, 21+19+15+12+9+8+1, 21+19+15+12+10+8+1, 21+19+16+8+1, 21+19+16+9+8+1, 21+19+16+10+8+1, 21+19+16+11+8+1, 21+19+16+11+9+8+1, 21+19+16+11+10+8+1, 21+19+16+12+8+1, 21+19+16+12+9+8+1, 21+19+16+12+10+8+1, 21+19+16+13+8+1, 21+19+16+13+9+8+1, 21+19+16+13+11+8+1, 21+19+16+13+11+ 9+8+1, 21+19+16+13+11+10+8+1, 21+19+16+13+12+8+1, 21+19+16+13+12+9+8+1, 21+19+16+13+12+10+ 8+1, 21+19+16+14+8+1, 21+19+16+14+9+8+1, 21+19+16+14+11+8+1, 21+19+16+14+11+9+8+1, 21+19+16+14+11+10+8+1, 21+19+16+14+12+8+1, 21+19+16+14+12+9+8+1, 21+19+16+14+12+10+8+1, 21+19+16+15+8+1, 21+19+16+15+9+8+1, 21+19+16+15+10+8+1, 21+19+16+15+11+8+1, 21+19+16+15+11+ 9+8+1, 21+19+16+15+11+10+8+1, 21+19+16+15+12+8+1, 21+19+16+15+12+9+8+1, 21+19+16+15+12+10+ 8+1, 21+19+17+8+1, 21+19+17+9+8+1, 21+19+17+10+8+1, 21+19+17+11+8+1, 21+19+17+11+9+8+1, 21+19+17+11+10+8+1,21+19+17+12+8+1, 21+19+17+12+9+8+1, 21+19+17+12+10+8+1, 21+19+17+13+8+1, 21+19+17+13+9+8+1, 21+19+17+13+11+8+1, 21+19+17+13+11+9+8+1, 21+19+17+13+11+10+8+1, 21+19+ 17+13+12+8+1, 21+19+17+13+12+9+8+1, 21+19+17+13+12+10+8+1, 21+19+17+14+8+1, 21+19+17+14+ 9+8+1, 21+19+17+14+11+8+1, 21+19+17+14+11+9+8+1, 21+19+17+14+11+10+8+1, 21+19+17+14+12+8+1, 21+19+17+14+12+9+8+1, 21+19+17+14+12+10+8+1, 21+19+17+15+8+1, 21+19+17+15+9+8+1, 21+19+17+ 15+10+8+1, 21+19+17+15+11+8+1, 21+19+17+15+11+9+8+1, 21+19+17+15+11+10+8+1, 21+19+17+15+12+ 8+1, 21+19+17+15+12+9+8+1, 21+19+17+15+12+10+8+1, 22+1, ve 23+1;

yukarıdaki listede, sayılar, burada verilen numaralandırmalara göre yapılandırmalara işaret etmektedir, ancak "+", bir başka yapılandırmaya yönelik bağımlılığı göstermektedir. Farklı, bireyselleştirilmiş yapılandırmalar virgüller ile ayrılmaktadır. Bir başka ifadeyle, örneğin "4+2+1" yapılandırma 1)'e dayanarak yapılandırma 2)'ye dayanarak, yapılandırma 4)'e işaret etmektedir, yani yapılandırma "4+2+1" yapılandırmalar 2) ve 4)'ün özellikleri ile sınırlandırılan yapılandırma 1)'in bileşiklerine karşılık gelmektedir.

Çoğul hal, bileşikler, tuzlar, farmasötik bileşimler, hastalıklar veya benzeri için kullanıldığı durumlarda, bunun, ayrıca tek bir bileşik, tuz, farmsötik bileşim, hastalık veya benzeri anlamına gelmesi amaçlanmaktadır.

Yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bir bileşiğine yönelik herhangi bir referans, yerinde ve amaca uygun şekilde bu bileşiklerin tuzlarına da (ve özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlara) işaret ettiği anlaşılmalıdır.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, buluşa konu bileşiğin istenen biyolojik akvititesini tutan ve istenmeyen toksikolojik etkileri minimal düzeyde sergileyen tuzlara işaret etmektedir. Bu tür tuzlar, buluşa konu bileşikte baszik ve/veya asidik grupların varlığına bağlı olarak inorganik veya organik asit ve/veya baz ilaveli ruzları kapsamaktadır. Referans için bakınız, örneğin, 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Ed.), Wiley-VCH, 2008 ve 'Pharmaceutical Salts ve Co-crystals', Johan Wouters ve Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Mevcut buluş ayrıca, Formül (I)'in izotopik işaretli, özellikle ^{2}H (döteryum) ile işaretli bileşiklerini kapsamakta olup, bu bileşikler; bir veya daha fazla atomun, aynı atom numarasına ancak genellikle doğada bulunan atomik kütleden farklı olan bir atomik kütleye sahip olan bir atom ile değiştirilmesi dışında, Formül (I)'in bileşiklerine özdeştir. Formül (I)'in izotopik işaretli, özellikle ^{2}H (döteryum)

ile işaretli bileşikleri ve bunların tuzları mevcut buluşun kapsamına dahildir. Daha ağır olan izotop ^{2}H (döteryum) ile hidrojenin ikamesi daha fazla olan bir metabolik stabiliteye yol açabilmekte olup, örneğin *in vivo* yarı ömrün artmasına veya dozaj gerekliliklerinin azalmasına sebep olabilmektedir veya sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonunun azalmasına yol açabilmekte olup, örneğin güvenlik profilinin artmasına sebep olabilmektedir. Buluşun bir yapılandırmasında, Formül (I)'in bileşikleri izotopik işaretli değildir veya bunlar yalnızca bir veya daha fazla döteryum atomu ile işaretlidir. Bir alt yapılandırmada, Formül (I)'in bileşikleri izotopik işaretli değildir. Formül (I)'in izotopik işaretli bileşikleri, buradan itibaren açıklanan yöntemlere benzer şekilde, ancak uygun tepkenlerin veya başlangıç malzemelerinin uygun izotopik varyasyonu kullanılarak hazırlanabilmektedir.

Sayısal bir aralığın açıklanması için "arasında" kelimesinin kullanıldığı her yerde, belirtilen aralığın uç noktalarının açık bir şekilde aralığa dahil edildiği anlaşılmalıdır. Örneğin: bir sıcaklık aralığının 40 °C ve 80 °C arasında olduğunun açıklanması durumunda, bu, 40 °C ve 80 °C uç noktalarının aralığa dahil edildiği anlamına gelmektedir; veya bir değişkenin, 1 ve 4 arası bir tamsayı olduğu belirtildiğinde, bu, değişkenin 1, 2, 3 veya 4 tamsayısı olduğu anlamına gelmektedir.

Sıcaklıklarla ilgili olarak kullanılmadığı sürece, bir "X" sayısal değerinin önüne koyulduğunda, "yaklaşık" (veya alternatifi olarak "civarında") terimi, mevcut başvuruda, X eksi X'in %10'u ila X artı X'in %10'u arasında uzanan bir aralığa ve tercihen X eksi X'in %5'i ila X artı X'in yüzde %5'i arasında uzanan bir aralığa işaret etmektedir. Özellikle sıcaklıklarla ilgili olarak, bir "Y" sıcaklığının önüne koyulduğunda, "yaklaşık" (veya alternatifi olarak "civarında") terimi, mevcut başvuruda, Y eksi 10°C ila Y artı 10°C arasında uzanan bir aralığa ve tercihen Y eksi 5°C ila Y artı 5°C aralığında uzanan bir aralığa işaret etmektedir. Bunuhn yanı sıra, burada kullanıldığı üzere "oda sıcaklığı" terimi, yaklaşık 25°C'lik bir sıcaklığa işaret etmektedir.

Yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, örneğin enteral (özellikle oral gibi) veya patenteral (topikal uygulama veya inhalasyon da dahil) uygulama için farmasötik bileşimler formunda ilaçlar olarak kullanılabilmektedir.

Farmasötik bileşimlerin üretimi; tercihe bağlı olarak diğer terapötik olarak değerli maddeler ile kombinasyon halinde Formül (I)'in açıklanan bileşiklerinin veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, uygun, toksik olmayan, inert, terapötik olarak uygun katı veya sıvı taşıyıcı malzemeleri ve arzu edilmesi durumunda genel farmasötik adjuvanlar ile birlikte bir gelanik uygulama formu haline getirilmesi vasıtasıyla, teknikte uzman herhangi bir kişinin aşina olduğu herhangi bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (bakınız, örneğin, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21'inci Baskı (2005), Bölüm 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [Lippincott Williams & Wilkins tarafından yayınlanmıştır]).

Mevcut buluş ayrıca, burada bahsedilen bir hastalığın veya rahatsızlığın önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntem ile ilgili olup, bir sujeye, yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bir bileşiğinin farmasötik olarak aktif bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Buluşun tercih edilen bir yapılandırmasında, uygulanan miktar, günde 1 mg ve 1000 mg arası, özellikle günde 5 mg ve 500 mg arası, özellikle günde 25 mg ve 400 mg arası, bilhassa günde 50 mg ve 200 mg arasındadır.

Herhangi bir şüpheden kaçınmak adına, belirli hasyalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde bu bileşiklerin faydalı olduğunun açıklanması durumunda, bu bileşikler, söz konusu hastalıkların önlenmesi veya tedavisine yönelik bir ilacın hazırlanmasında kullanım için uygundur.

Buluşun bir başka yönü, bir hastada, aşağıda bahsedildiği üzere bir hastalığın veya rahatsızlığın önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntem ile ilgili olup, söz konusu hastaya, yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bir bileşiğinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun farmasötik olarak aktif bir miktarının uygulanmasını içermektedir.

Yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'e göre bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, CXCR3 vasıtasıyla sinyalleşen ligandların işlev bozukluğu veya CXCR3 reseptörünün işlev bozukluğu ile ilgili rahatsızlıkların önlenmesi veya tedavisi için faydalıdır.

CXCR3 reseptörü veya bunun ligandlarının bir işlev bozukluğu ile ilgili olan bu tür rahatsızlıklar, bir insan CXCR3 reseptörünün bir modülastörünün gerekli olduğu hastalıklar veya rahatsızlıklardır. Yukarıda bahsedilen rahatsızlıklar, özellikle, otoimmün rahatsızlıkları, inflamatuvar rahatsızlıkları, bulaşıcı hastalıkları, organ reddini, fibrozu, nörod-jeneratif rahatsızklıkları ve kanseri içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Otoimmün rahatsızlıklar, romatoid artrit (RA); multipl skleroz (MS); inflamatuvar bağırsak hsatalığı (IBD; Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içermektedir); sistemik lupus eritematoz (SLE); psoriyazis; psoriyatik artrit; lupus nefrit; interstisyel sistit; çölyak hastalığı, antifosfolit senfromu; tiroidler, örneğin Hashimoto tiroidi; lenfositik tiroid; miyastenia gravis; tip I diyabet; üveit; episklerit; sklerit; Kawasaki hastalığı, uveo-retinit; posteriyor üveit; Behçet hastalığı ile ilişkili üveit; üveomeninjit sendromu; alerjik ensefalomiyelit; rinit, konjonktivit, dermatit gibi atopik hastalıklar; ve romatizmal ateş ve post-enfektöz glomerulonefrit de dahil olmak üzere post-enfektöz otoimmün hastalıklarını içermesiyle tanımlanabilmektedir.

İnflamatuvar hastalıklar, astım; COPD; ateroskleroz; miyokardit; kuru göz sendromu (Sjögren kuru göz sendromu dahil); miyopatiler (inflamatuvar

miyopatiler dahil); sarkoidoz; özellikle sarkoidoz ile ilişkili olan pulmoner arteriyel hipertansiyon; ve obeziteyi içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Bulaşıcı hastalıklar, çeşitli bulaşıcı ajanların aracı olduğu hastalıklar ve bunlardan kaynaklanan komplikasyonlar; örneğin sıtma, serebral sıtma, leprozi, tüberküloz, influenza, toksoplazma gondii, dengue, hepatit B ce C, herpes simpleks, layşmanya, chlamydia trachomatis, laym hastalığı, batı nil virüsünü içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Organ reddi, böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas, kornea ve deri gibi nakledilen organların reddi; yamaya karşı konak hastalıkları; ve kronik allograft vaskülopatiyi içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Fibroz, karaciğer sirozu (birincil biliyer siroz (PBC) ve otoimmün hepatit dahil), idiopatik fibroz, renal fibroz, endomiyokardiyal fibroz, sistemik skleroz ve artrofibrozu içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Nörodejeneratif rahatsızlıklar, multipl skleroz (tekrarlayan gerileyici multipl skleroz ve ilerleyici multipl skleroz dahil), Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington korası, HIV ile ilişkili demans, priyon aracılı nörodejenerasyon, epilepsi, felç, serebral iskemi, serebral felç, nöromiyelit optika, klinik olarak izole edilmiş sendrom, Alpers hastalığı, amiotrofik lateral skleroz (ALS), yaşlılık bunaması, Lewy cisimli demans, Rett sendromu, omurilik travması, travmatik beyin hasarı, trigeminal nöralji, kronik inflamatuvar demiyelinizam polinöropati, Guillain-Barré sendromu, narkolepsi, glossofaringeal nöralji, hafif kognitif zayıflama, kognitif zayıflama, omurilik müsküler atrofi ve serebral sıtma gibi nöronal ölümü içeren sağlık durumlarını ve nörodejenerasyonu içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Kanser, kalın bağırsak kanseri, rektal kanser, meme kenaseri, akciğer kanseri, küçük olmayan hücreli akciğer kanseri, prostat kanseri, özofagus kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, safra kanalı kanseri, dalak kanseri, böbrek kanseri,

mesane kanseri, üterin kanseri, yumurtalık kanseri, serviks kanseri, testis kanseri, tiroid kanseri, pankreas kanseri, beyin tümörü, kan tümörü, bazofil adenom, prolaktinom, hiper-prolaktinemi, adenom, endometriyal kanser, kolon kanseri gibi tüm kanser türlerini; kronik lenfositik lösemiyi (CLL); ve özellikle bu kanserlerin metastatik yayılımını içermesiyle tanımlanabilmektedir.

Özellikle, yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, aşağıdaki hastalık veya rahatsızlık grubundan biri, birkaçı veya tamamından seçilen hastalıkların önlenmesi veya tedavi edilmesi için uygundur:

1)Romatoid artrit (RA); multipl skleroz (MS); inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil); sistemik lupus eritemetoz (SLE); psoriyazis; lupus nefrit; ve tip I diyabetten seçilen otoimmün rahatsızlıklar;

2)COPD; kuru göz sendromu (Sjögren kuru göz sendromu dahil); miyopatiler (inflamatuvar miyopatiler dahil); ve sarkoidozdan seçilen inflamatuvar hastalıklar;

3)Yamaya karşı konak hastalıklarından seçilen organ redd;

4)Karaciğer sirozundan (birincil biliyer siroz (PBC) ve otoimmün hepatit dahil) seçilen fibroz; ve

5)Guillain-Barré sendromundan seçilen nörodejeneratif rahatsızlıklar.

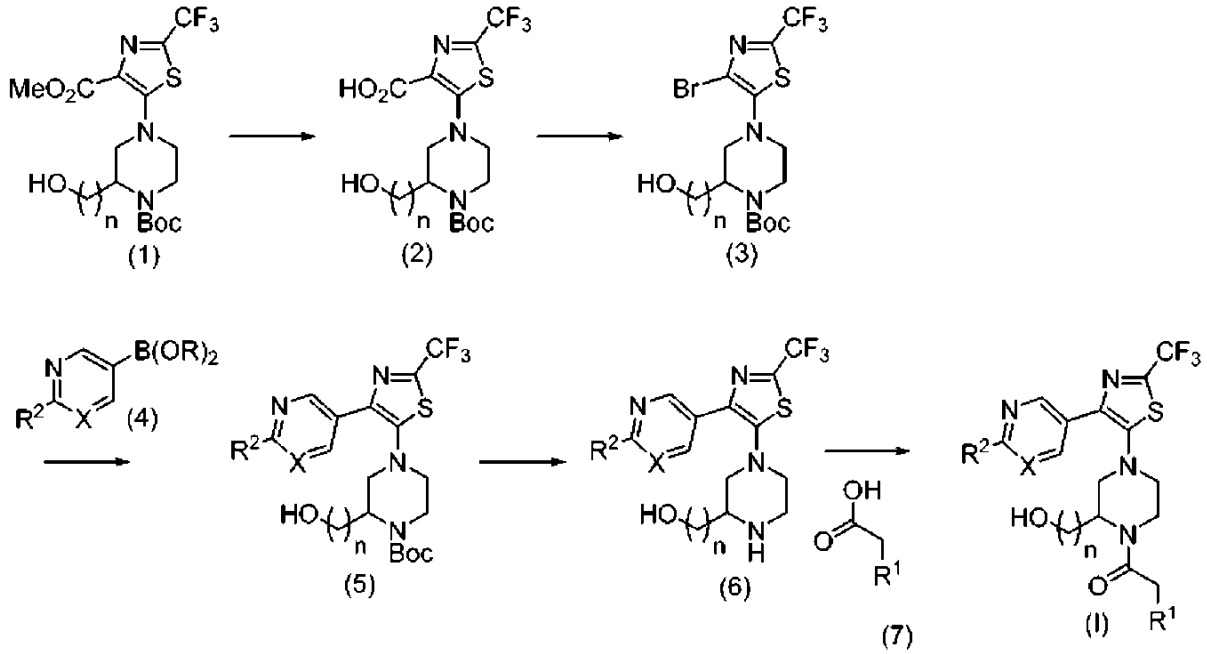
En çok tercih edilecek şekilde, yapılandırmalar 1) ila 24)'ten herhangi birine göre Formül (I)'in bileşikleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, romatoid artrit, multipl skleroz, nöromyelit optika, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematoz, psoriyazis,

psoriyatik artrit, lupus nefrit, interstisyel sistit, çölyak hastalığı, miyasteni gravis, tip I diyabet, üveit, astım, kronik obstrüktif pulmoner rahatsızlık, ateroskleroz, miyokardit, inflamatuvar miyopatiler, kuru göz hastalığı, sarkoidaz, influenza, serebral sıtma, organ reddi, karaciğer sirozu, sistemik skleroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, nörodejenerasyon, Alzheimer hastalığı, HIV ile ilişkili demans, Huntington korası, Guillain-Barré sendromu, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati, beyin tümörü, kolon kanseri, meme kanseri veya metastatik kanser yayılmasından seçilen hastalıkların tedavisi için uygundur.

Formül (I)'in bileşiklerinin preparasyonu

Buluşun bir başka yönü, Formül (I)'in bileşiklerinin preparasyonuna yönelik bir prosestir. Mevcut buluşun Formül (I) bileşikleri, deneysel bölümde açıklanan yöntemlere göre; benzer yöntemler vasıtasıyla; veya aşağıda özetlenen reaksiyonların genel sekansına göre piyasada mevcut olan veya iyi bilinen başlangıç malzemelerinden hazırlanabilmektedir, burada n, X, R^1 ve R^2, Formül (I)'e yönelik olarak açıklandığı şekildedir. Burada kullanılan diğer kısaltmalar, açık bir şekilde tanımlanmaktadır veya deneysel bölümde tanımlandığı gibidir. Bazı durumlarda, R^1 ve R^2 jenerik grupları, aşağıdaki şemalarda gösterilen birleşim ile uyumlu olmayabilmektedir ve dolayısıyla, koruyucu grupların (PG) kullanımını gerektirecektir. Koruyucu grupların kullanımı teknikte iyi bilinmektedir (bakınız, örneğin, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Bu tartışmanın amaçları bakımından, bu koruyucu grupların gerekli şekilde elverişli olduğu varsayılacaktır. Elde edilen bileşikler, ayrıca, bizahiti bilinen bir şekilde, bunların tuzlara, özellikle farmasötik olarka kabul edilebilir tuzlarına dönüştürülebilmektedir.

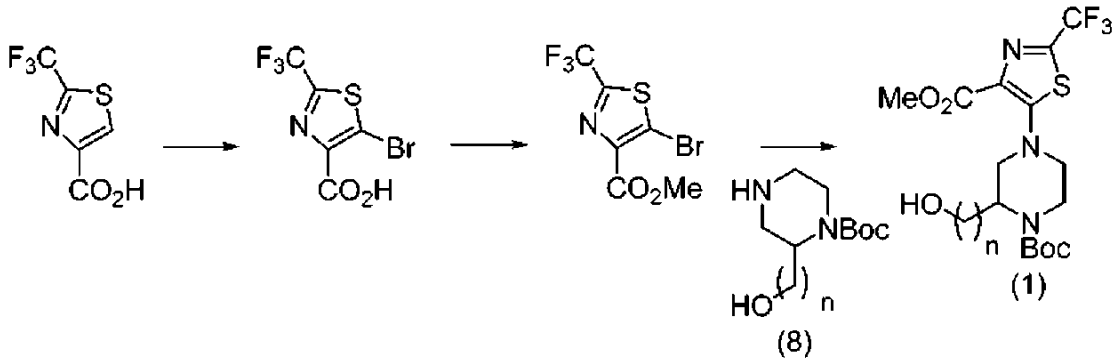
Genel preparasyon yolları:



Şema 1

Formül (I)'in bileşikleri, yapının (2) bileşiklerinin meydana getirilmesi için standart koşullar altında (örneğin MeOH içinde sulu NaOH) sabunlaştırılan ara maddeden (1) başlayarak hazırlanabilmektedir (Şema 1). Yapının (2) bileşiğindeki karboksilik asit grubu, (diasetoksiiodo)benzen ve oda sıcaklığında THF içinde LiBr kullanılarak ilgili bromüre (3) dönüştürülmektedir. Yapının (4) bir birleştirm partneri kullanılarak, bir Suzuki reaksiyonu için standart koşullar kullanılarak, örneğin sulu Na_2CO_3 gibi uygun bir baz, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gibi uygun bir palladyum katalizörü ve MeCN gibi uygun bir çözücü kullanılarak, tercihen 80°C'lik bir oda sıcaklığında Suzuki birleşimi gerçekleştirilebilmektedir, burada R, hidrojen veya (C_{1-4})alkili temsil etmektedir. Elde edilen ara maddenin (5) Boc koruyucu grubu, ardından, asidik koşullar altında, tercihen dioksan gibi uygun bir çözücü içerisinde HCl kullanılarak ve yaklaşık olarak oda sıcaklığında olan bir sıcaklıkra, yapının (6) bileşiğinin meydana getirilmesi için bölünebilmektedire. Formül (I)'in bileşikleri, bir karboksilik asit türevi (7) ile birleşen bir amit vasıtasıyla, HATU gibi standart peptit birleştirme yöntemleri kullanılarak, DIPEA veya NEt_3 gibi uygun bir bazın varlığında, DCM veya DMF gibi uygun bir çözücü içerisinde, tercihen yaklaşık oda sıcaklığında olan bir sıcaklıkta nihai bir adımda elde

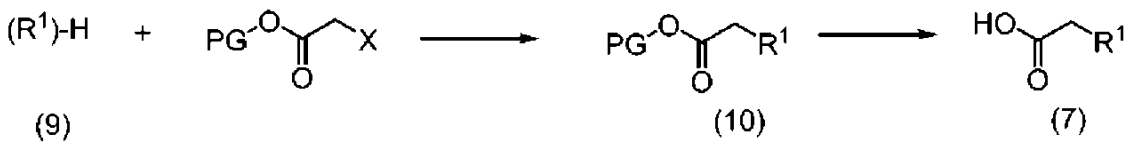
edilebilmektedir.



Şema 2

Yapının (1) bileşikleri, Şema 2'de özetlenen reaksiyon sekansını takiben sentezlenebilmektedir. Piyasada mevcut 2-(triflorometil)tiyazol-4-karboksilik asit, yaklaşık -78°C'lik bir sıcaklıkta THF içerisinde n-bütil lityum ve bromür ile işlem görmektedir. Elde edilen bromürlü bileşik, MeOH içerisinde, konsantre edilmiş sülfürik asit kullanılarak ve yaklaşık 70°C'lik bir sıcaklıkta ısıtılarak esterleştirilebilmektedir. DIPEA gibi uygun bir bazın varlığında, MeCN gibi uygun bir çözücü içerisinde ve yaklaşık 80°C'lik bir sıcaklıkta, piyasada mevcut olan piperaxin türevleri (8) kullanılarak gerçekleştirilen nükleofilik aromatik ikame, yapının (1) bileşiklerini meydana getirmektedir.

Formülün (7) bileşikleri piyasada mevcuttur veya Şema 3'te gösterilen yol kullanılarak sentezlenebilmektedir.



Şema 3

Yapının (9) bir bileşiği, X'in bromür gibi bir ayrılan grup olduğu ve PG'nin ise bir asit işlevi (örneğin benzil) için uygun bir koruyucu grup olduğu, formül X-

CH_2-COO(PG)'nin bir asetik asit türevi kullanılarak, Cs_2CO_3 veya NaH gibi bir bazın varlığında, MeCN veya THF gibi uygun bir çözücü içerisinde ve sırasıyla yaklaşık olarak oda sıcaklığında veya 0°C'lik bir sıcaklıkta alkillenebilmektedir.

H_2 altında benzil koruyucu grubunun uzaklaştırılması gibi ara maddenin (10) koruyucu grubunun, katalizör olarak Pd/C ve çözücü olarak EtOH kullanılarak yaklaşık oda sıcaklığındaki bir sıcaklıkta uzaklaştırılması, yapının (7) bileşiğine yol açmaktadır. Alternatif olarak, ara maddede (10) bir koruyucu grup (PG) olarak bir *tert*-bütil grubu, yaklaşık olarak oda sıcaklığında olan bir sıcaklıkta dioksan içerisinde HCl ile işlem vasıtasıyla giderilebilmektedir. Diğer uygun asit işlevini koruyucu gruplar ve korumaya ve koruyucu grubun uzaklaştırılmasına yönelik yöntemler teknikte uzman bir kişi tarafından iyi bilinmektedir (özellikle bakınız "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. ve Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Piyasada mevcut olmaması durumunda, R^1'in örneğin di-ikameli bir 1*H*-1,2,4-triazol türevi, örneğin 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazolü temsil ettiği yapının (9) bir bileşiği, bir imidatın (örneğin etilasetimidat) bir karboksilik asit hidraziti (örneğin propanoik asit hidraziti) ile yoğuşturulması vasıtasıyla hazırlanabilmektedir.

Yapının (4) bileşikleri piyasada mevcuttur veya ilgili 5-bromo-pirimidin veya 3-bromo-piridin türevinin triizopropil borat ve n-BuLi ile THF ve toluen içerisinde yaklaşık -78°C'lik bir sıcaklıkta tepkimeye sokulması gibi teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen yöntemlere benzer şekilde hazırlanabilmektedir.

Formül (I)'in bileşikleri enantiyomer karışımları formunda elde edildiğinde, enantiyomerler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen yöntemler kullanılarak ayrılabilmektedir: örneğin, diastereomerik tuzların oluşturulması ve ayrılması vasıtasıyla veya bir Daicel ChiralPak IC (5 µm) kolonu gibi bir kiral sabit faz üzerinden HPLC vasıtasıyla. Kiral HPLC'nin tipik koşulları, çözücü A (EtOH veya *i*PrOH, NEt_3 veya DEA gibi bir aminin varlığında veya yokluğunda) ve

çözücü B'nin (hekzan veya MeCN), 0.8 ila 16 mL/dakikalık bir akış hızında bir izokratik karışımıdır.

Deneysel bölüm:

Kısaltmalar (burada ve yukarıdaki açıklamada kullanılan):

aq.	sulu
Boc	*tert.*-bütiloksikarbonil
BSA	Sığır serumu albümini
Bu	bütil
CC	silika jel üzerinde kolon kromatografisi
CHO	Çin hamsteri yumurtalığı
CV	kolon hacmi
g	gün
DCM	diklorometan
DEA	dietilamin
DIPEA	*N*-etildiizopropilamin
DMF	dimetilformamit
DMSO	dimetilsülfoksit
EA	etil asetat
EDTA	etilendiamintetraasetik asit
EGTA	etilen glikol tetraasetik asit
Et	etil
FBS	fetal sığır serumu
FLIPR	Floresan görüntülemeli plakal okuyucu
Flo-4-AM	2-{[2-(2-{5-[bis(karboksimetik)amino]-2-metilfenoksi}etoksi)-4-(2,7-difloro-6-hidroksi-3-okso-3*H*-ksanten-9-il)fenil](karboksimetil)amino}asetik asit
G418	(2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-[(1R,2S,3S,4R,6S)-4,6-diamino-3[(2R,3R,4R,5R)-3,5-dihidroksi-5-metil-4-metilaminooksan-2-

	il]oksi-2 hidroksisiklohekzik]oksi-2-(1-hidroksietil)oksan-3,4-diol
sa	saat
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilüronyum
Hep	heptan
HEPES	4-(2-hidroksietil)-piperazin-1-etansülfonik asit
HV	Yüksek vakum
HPLC	yüksek performanslı sıvı kromatografisi
*i*Pr	izo-propil
LC	sıvı kromatografisi
m	multiplet
M	molarite [mol L^{-1}]
Me	metil
MS	kütle spektrometresi
dk	dakika
NMR	nükleer manyetik rezonans spektrometresi
org.	organik
PBS	fosfat tamponlu salin
Pd/C	karbon üzerindeki palladyum
PG	koruyucu grup
Ph	fenil
Prep	preparatif
rpm	dakikada devir sayısı
RT	oda sıcaklığı
s	singlet
doym.	Doymuş
sn	saniye
TFA	trifloroasetik asit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce katmanlı kromatografi
t_R	alıkonma süresi
UPLC	Ultra performanslı sıvı kromatografisi

I.Kimya

Aşağıdaki örnekler, buluşun biyolojik olarka aktif bileşiklerinin hazırlanışını açıklamaktadır, ancak bunun kapsamını sınırlandırmamaktadır.

Genel: Tüm sıcaklıklar, Santigrat derece (°C) olarak belirtilmektedir. Aksi belirtilmediği sürece, reaksiyonlar oda sıcaklığında argon atmosferi altında meydana gelmektedir ve bir manyetik karıştırma çubuğu ile donatılan, alevle kurutulmuş, yuvarlak tabanlı bir cam kap içerisinde gerçekmektedir.

Kullanılan karakterizasyon yöntemleri:

LC-MS alıkonma süreleri, aşağıdaki çözelti koşulları kullanılarak elde edilmiştir:

I) LC-MS (A):

40°C'de termostat ile ayarlanan Zorbax SB-Aq, 3.5 µm, 4.6x50mm kolon. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.04 TFA; çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 4.5 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aişağıdaki tabloda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	1.0	1.45	1.55
Çözücü A (%)	95	5	5	95
Çözücü B (%)	5	95	95	5

II) LC-MS (B):

Acquity UPLC Column Manager (60°C) içerisinde termostat ile ayarlanan, Waters'tan Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 µm 2.1x50 mm ID kolonu

kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.05 formik asit; çözücü B = MeCN + %0.045 formik asit. Eluentin akış hızı 1 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	1.4	1.8	1.9	2.0
Çözücü A (%)	98	5	2	2	98
Çözücü B (%)	2	95	98	98	2

III) LC-MS (C):

Acquity UPLC Column Manager (60°C) içerisinde termostat ile ayarlanan, Waters'tan Acquity UPLC CSH C18 1.7 µm 2.1x50 mm ID kolonu kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.05 formik asit; çözücü B = MeCN +%0.045 formk asit. Eluentin akış hızı 1mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	1.4	1.8	1.9	2.0
Çözücü A (%)	98	5	2	2	98
Çözücü B (%)	2	95	98	98	2

Bileşiğin saflığı ve özdeşliği, ayrıca NMR spektroskopisi (Bruker Avance II 400 MHz Ultrash-ieldTM veya Bruker AscendTM 500, bir 5mm'lik DCH dondurma sondası ile donatılmıştır), 1H (400 MHz veya 500 MHz), 19F (376 MHz), vasıtasıyla doğrulanmıştır. Kimyasal geçişler, tetrametilsilana (TMS) veya triklorofloremetana göre göre milyonda parça (ppm) olarak rapor edilmektedir ve çarpanlar ise s (singlet) veya m (multiplet) olarak verilmektedir.

Kullanılan preparatif LC-MS yöntemleri:

LC-MS vasıtasıyla saflaştırma işlemleri, buradan itibaren açıklanan koşullar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

1) Preparatif LC-MS (I):

Bir X-Köprü kolonu (Waters C18, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 NH_4OH (%25); çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	80	80	5	5	80	80
Çözücü B (%)	20	20	95	95	20	20

II) Preparatif LC-MS (II):

Bir X-Köprü kolonu (Waters C18, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 NH_4OH (%25); çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	90	90	5	5	90	90
Çözücü B (%)	10	10	95	95	10	10

III) Preparatif LC-MS (III):

Bir Atlantis kolonu (Waters T3, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki

elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 formik asit; çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	70	70	5	5	70	70
Çözücü B (%)	30	30	95	95	30	30

IV) Preparatif LC-MS (IV):

Bir Atlantis kolonu (Waters T3, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 formik asit; çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	80	80	5	5	80	80
Çözücü B (%)	20	20	95	95	20	20

V) Preparatif LC-MS (V):

X-Köprü kolonu (Waters C18, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 NH_4OH (%25); çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	3.5	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	70	70	5	5	70	70
Çözücü B (%)	30	30	95	95	30	30

VI) Preparatif LC-MS (VI):

Bir Atlantis kolonu (Waters T3, 10µm OBD, 30x75 mm) kullanılmıştır. İki elüsyon çözücüsü şunlardı: çözücü A = su + %0.5 formik asit; çözücü B = MeCN. Eluentin akış hızı 75 mL/dk idi ve elüsyonun başlangıcından itibaren zamanın (t) işlevi bakımından elüsyon karışımı oranının özellikleri, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir (iki ardışık zaman noktası arasında kullanılan bir lineer gradyan):

t (dk)	0	0.01	3	4.0	6.0	6.2	6.6
Çözücü A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Çözücü B (%)	5	5	50	95	95	5	5

Kullanılan preparatif kiral HPLC yöntemleri:

Preparatif kiral HPLC vasıtasıyla saflaştırma işlemleri, buradan itibaren açıklanan koşullar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

I) Preparatif kiral HPLC (I):

Bir ChiralPak IB kolonu (5µm, 30x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 10 dakika boyunca sürdürülen ve 16mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH/DEA 50/50/0.1 idi.

II) Preparatif kiral HPLC (II):

Bir ChiralPak IF kolonu (5µm, 20x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 8.7 dakika boyunca sürdürülen ve 19mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 50/50 idi.

III) Preparatif kiral HPLC (III):

Bir (R,R) Whelk-01 kolonu (10µm, 50x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 16.3 dakika boyunca sürdürülen ve 100mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 70/30 idi.

IV) Preparatif kiral HPLC (IV):

Bir ChiralPak IB kolonu (5µm, 30x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 11.8 dakika boyunca sürdürülen ve 34mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 70/30 idi.

V) Preparatif kiral HPLC (V):

Bir ChiralPak IB kolonu (5µm, 30x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 7.6 dakika boyunca sürdürülen ve 34mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 50/50 idi.

VI) Preparatif kiral HPLC (VI):

Bir ChiralPak IB kolonu (5µm, 30x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 9 dakika boyunca sürdürülen ve 40mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 60/40 idi.

VII) Preparatif kiral HPLC (VII):

Bir ChiralPak IC kolonu (5µm, 30x250mm) kullanılmıştır. Elüsyon çözücüsü, 12 dakika boyunca sürdürülen ve 34mL/dakikalık bir akış hızında olan Hep/EtOH 70/30 idi.

Örnek 1: 2-(3-tert-Büty)-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

1.1. 5-Bromo-2-triflorometil-tiyazol-4-karboksilik asit

THF içinde yer alan (60mL) 2-(triflorometil)tiyazol-4-karboksilik asit (3.2g) anihidrit çözeltisi argon altında -78°C'ye soğutulur ve buna n-BuLi (1.6M /hekzan içinde, 21.3mL) 15 dakika içinde damla şeklinde ilave edilir ve böylece dahili sıcaklık -60°C'nin üzerine çıkmaz. Siklohekzan (8mL) içinde yer alan Br_2 (0.92mL) çözeltisi bu işlemin ardından damla şeklinde ilave edilir ve böylece sıcaklık -60°C'nin altında muhafaza edilir. Elde edilen nihai karışım -78°C'de 2 saat boyunca karıştırılır ve su ilave edilmesiyle dikkatlice ıslatılır (50mL). Sitrik asit (%10) pH=2 değeri elde edilinceye kadar ilave edilir ve karışım etil asetat ile ekstrakte edilir. Organik katmanlar tuzlu suyle yıkanır, kurutulur ($MgSO_4$), filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve böylece 4.15g kahverengi katı elde edilir, ve bu ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılır. LC-MS (A): t_R = 0.67dakika. F-NMR (CD_3OD): -63.57ppm (s).

1.2. 5-Bromo-2-triflorometil-tiyazol-4-karboksilik asit metil ester

Aramadde 1.1 (12g), MeOH (130mL) çözeltisine H_2SO_4 (%96, 6.5mL) ilave edilir ve karışım 70°C'de 3 saat boyunca karıştırılır. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı doymuş sulu Na_2CO_3 ile ıslatılır ve çözücü kısmen buharlaştırılır. Tortu DCM ile yıkanır ve sulu doymuş Na_2CO_3 (1x), su (1x) ve tuzlu su (1x) ile yıkanır, ve sulu evreler DCM ile ekstrakte edilir (2x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir, buharlaştırılır ve HV altında kurutulur ve böylece 12g kahverengi reçine elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.83dakika. F-NMR (CD_3OD): -63.59ppm (s).

1.3. (S)-2-Hidroksimetil-4-(4-metoksikarbonil-2-triflorometil-tiyazol-5-il)-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

MeCN içinde yer alan (100mL) aramadde 1.2 (4g) çözeltisine (S)-1-Boc-2-

hidroksimetilpiperazin (3.07g) ve DIPEA (3.54mL) oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışımı 80°C'de 28 saat boyunca karıştırılır. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı etil asetat ile seyreltilir ve su (2x) ve tuzlu su ile yıkanır. Sulu katmanlar etil asetat ile ekstrakte edilir. Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 340g, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan: 3CV üzerinde 30, 5CV üzerimde 30 ila 50, 3CV üzerinde 50) ve böylece 4g sarı köpük elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.87dakika; $[M+H]^+$: 426.0.

1.4. (S)-4-(4-Karboksi-2-triflorometil-tiyazol-5-il)-2-hidroksimetil-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

EtOH içinde yer alan (20mL) aramadde 1.3 (3.96g) çözeltisine oda sıcaklığında 1M NaOH (20mL) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 1 saat 10 dakika karıştırılır. Çözücü buharlaştırılır ve tortu sulu sitrik asit ilave edilmesiyle (%10) pH 2-3 değerine asitleştirilir. Sulu katman DCM ile ekstrakte edilir (3x) ve birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur ve kuru oluncaya kadar konsantre edilir ve böylece 2.89g bej katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.79dakika; $[M+H]^+$: 412.1.

1.5. (S)-4-(4-Bromo-2-triflorometil-tiyazol-5-il)-2-hidroksimetil-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

THF içinde yer alan (55mL) aramadde 1.4 (2.88g) çözeltisine LiBr (614mg) ve (diasetoksiiodo)benzen (2.3g) oda sıcaklığında ilave edilir. Elde edilen nihai süspansiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve tortu H_2O/DCM içine alınır ve DCM ile ekstrakte edilir (3x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 100g kartuşu, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan:

5CV için 10, 5CV üzerinden 10 ila 30, 3CV için 40) ve böylece 2.5g beyaz katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.93dakika; $[M+H]^+$: 445.9.

1.6. (S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

MeCN içinde yer alan (15mL)aramadde 1.5 (2.3g), 2-(triflorometil)pirimidin-5-boronik asit (1.65g), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (202mg), 1M Na_2CO_3 (15mL) karışımı 80°C'de argon altında 20 saat boyunca şiddetlice karıştırılır. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması sağlanır, H_2O ile seyreltilir ve DCM ile ekstrakte edilir (3x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 340g kartuşu, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan: 5 CV için 10, 6CV üzerinde 10 ila 30, 3CV için 30) ve böylece 2.22g sarı köpük olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.98dakika; $[M+H]^+$: 513.9.

1.7. Hidroklorür tuzu olarak {(S)-4-[2-Triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-2-il}-metanol;

HCl içinde yer alan (22mL, 4M dioksan içinde) aramadde 1.6 (2.25g) karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve HV altında kurutulur ve böylece 2.18g kahverengi katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.67dakika; $[M+H^+ + CH_3CN]^+$: 413.2.

1.8. (3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

MeCN içinde yer alan (12mL) 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol (225mg) çözeltisine Cs_2CO_3 (586mg) ilave edilir ve bunu müteakiben benzil bromoasetat (0.29mL) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat 45 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı etil asetat ile seyreltilir ve su (2x) ve tuzlu su ile yıkanır. Sulu

katmanlar etil asetat ile ekstrakte edilir (2x) ve birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Tortu kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 25g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2; %B içinde gradyan: 8CV için 15) ve böylece 216mg sarımsı katı olarak elde edilir (tekli rejiyoizomerler). LC-MS (A): t_R = 0.73dakika; $[M+H]^+$: 274.1.

1.9. (3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

EtOH içinde yer alan (2mL) aramadde 1.8 (202mg), Pd/C (39mg) içeren bir şişe boşaltılır ve argon ile tekrar doldurulur (3x), sonra tekrar boşaltılır ve H2 ile doldurulur (3x) ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı selit kapağı üzerinden filtrelenir ve filtrat kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve böylece 130mg beyaz katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.36dakika; $[M+H]^+$: 184.3.

1.10. 2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

DCM içinde yer alan (1.5mL) aramadde 1.7 (30mg), aramadde 1.9 (11mg), HATU (26mg), ve NEt_3 (26mL) karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV) ve böylece 6mg beyaz katı olarak elde edilir. LC-MS (C): t_R = 1.12dakika; $[M+H]^+$: 579.2.

Örnek 2: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

DCM içinde yer alan (66mL) aramadde 1.7 (2.15g) çözeltisine (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit (743mg), DIPEA (2.05mL) ve HATU (2.37g) oda

sıcaklığında ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı DCM ile yıkanır ve 1M $NaHSO_4$, sulu doymuş $NaHCO_3$ ve tuzlu su ile yıkanır. Sulu katmanlar 2x DCM ile tekrar ekstrakte edilir ve birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırma yapılır (Biotage, SNAP 100g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2 +%0.1 Et_3N; %B içinde gradyan: 5CV için 15, 3CV üzerinde 15 ila 25, 5CV için 25). Üründe yer alan tortuaşan DIPEA DCM /H_2O içinde ekstraksiyon vasıtasıyla çıkarılır ve böylece 778mg beyaz katı olarak elde edilir. LC-MS (C): t_R = 0.97dakika; $[M+H]^+$: 551.1.

Örnek 3: 2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

3.1. (3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

THF içinde yer alan (10 mL) 3-siklopropil-1H-1,2,4-triazol (500 mg) çözeltisine NaH (%60 yağ içinde, 174 mg) 0°C'de ilave edilir ve karışım 5 dakika boyunca karıştırılır. Benzil bromoasetat (0.719mL) bu işlemin ardından ilave edilir ve reaksiyon karışımı 45 dakika boyunca 0°C'de karıştırılır. Karışım doymuş sulu NH_4Cl ile ıslatılır ve sulu katman etil asetat ile ekstrakte edilir (3x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve kuru oluncaya kadar buharlaştırılır. Kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırma yapılır (Biotage, SNAP 25g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: MeOH; %B içinde gradyan: 4CV için 1, 10CV üzerinde 1 ila 10, 2CV için 10) ve böylece 831mg rejiyoizomer karışımı olarak elde edilir. Preparatif şiral HPLC vasıtasıyla ayrıştırma yapılır (II) ve böylece iki rejiyoizomer elde edilir:

Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.75dakika; $[M+H]^+$: 258.1. 5.04ppm'de CH_2CO_2 ve

1.74ppm'de CH (siklopropil) arasında roesy sinyali.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.75dakika; $[M+H]^+$: 258.1. 4.94ppm'de CH_2CO_2 ve 8.08ppm'de CH (siklopropil) arasında roesy sinyali.

3.2. (3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu aramadde 3.1 ((3-siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.33dakika; $[M+H]^+$: 168.47.

3.3. 2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu aramadde 3.2 ve aramadde 1.9'un yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.05dakika; $[M+H]^+$: 563.1.

Örnek 4: 1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piper-azin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

4.1. (3-İzopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-izopropil-1H-1,2,4- triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Rejiyoizomer karışımı preparatif şiral HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (III). Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.76dakika; $[M+H]^+$: 260.2. 4.94ppm'de CH_2 ve 8.08ppm'de CH (tirazol) arasında roesy sinyali.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.76dakika; $[M+H]^+$: 260.2. 4.96ppm'de CH_2 ve 2.97ppm'de CH (izopropil) arasında roesy sinyali.

4.2. *(3-İzopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit*

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu (3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (Adım 4.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.30dakika; $[M+H]^+$: 170.2.

4.3. 1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu aramadde 4.2 ve aramadde 1.9'un yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.07dakika; $[M+H]^+$: 564.9.

Örnek 5: 1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piper-azin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

5.1. (3-Triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-(triflorometil)-1H-1,2,4-triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Arzu edilen bileşik kolon kromatografi sonrası tekli rejiyoizomer olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.85dakika; $[M+H]^+$: 286.1.

5.2. (3-Triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır,

aramadde 5.1 ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.42dakika; $[M+H]^+$: 196.1.

5.3. *1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon*

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 5.2 ve aramadde 1.9'un yerini alır. İlave 1.1 HATU eşdeğeri ve 1 aramadde 5.2 eşdeğeri ilave edilir ve reaksiyon karışımı 24 saat boyunca tekrar karıştırılır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.15dakika; $[M+H]^+$: 591.1.

Örnek 6: 1-{(S)-4-[4-(2-Etoksi-pirimidin-5-il)-2-trifloromethil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-trifloromethil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

6.1. (S)-4-[4-(2-Etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.6 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 2-etoksipirimidin-5-boronik asit burada 2-(triflorometil)pirimidin-5-boronik asit yerine kullanılır. LC-MS (A): t_R = 0.92dakika; $[M+H]^+$: 490.2.

6.2. (S)-(4-(4-(2-Etoksipirimidin-5-il)-2-(triflorometil)tiyazol-5-il)piperazin-2-il)metanol, hidroklorür tuzu olarak

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.7 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 6.1 ve aramadde 1.6'nın yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.57dakika; $[M+H]^+$: 390.2.

6.3. 1-{(S)-4-[4-(2-Etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10, aramadde 6.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu aramadde 1.7, aramadde 5.2 ve aramadde 1.9'un ve DMF ise DCM'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.09dakika; $[M+H]^+$: 567.1.

Örnek 7: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazo)-1-il)-1-{(S)-4-[4-(2-etoksi-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 6, adım 6.3, 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 5.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (B): t_R = 1.28dakika; $[M+H]^+$: 527.2.

Örnek 8: 1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piper-azin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

8.1. (S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.6, 2-siklopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirimidin ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu 2-(triflorometil)pirimidin-5-boronik asit'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.92dakika; $[M+H]^+$: 486.2.

8.2. Hidroklorür tuzu olarak (S)-(4-(4-(2-Siklopropilpirimidin-5-il)-2-(triflorometil)tiyazol-5-il)piperazin-2-il)metanol

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.7 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu aramadde 8.1 ve aramadde 1.6'nın yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.57dakika; $[M+H]^+$: 386.1.

8.3. *1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon*

Bu bileşik, Örnek 7 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu aramadde 8.2 ve aramadde 6.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 0.9dakika; $[M+H]^+$: 523.2.

Örnek 9: 1-{(S)-4-[4-(2-Siklopropil-pirimidin-5-il)-2-triflorometil-tiyazol-5-il]-2-hidroksimetil-piper-azin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 8, adım 8.3, aramadde 5.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I) bunu müteakiben Prep TLC (DCM/MeOH 97:3). LC-MS (C): t_R = 1.1dakika; $[M+H]^+$: 563.1.

Örnek 10: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(6-triflorometil-piridin-3-il)-tiyazol-5-il]-piper-azin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

10.1. (R)-4-(4-Bromo-2-triflorometil-tiyazol-5-il)-2-hidroksimetil-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 1 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, burada adım 1.1 ila adım 1.5 izlenir, (R)-1-Boc-2-hidroksimetilpiperazin ise (S)-1-Boc-2-hidroksimetilpiperazin'in (Adım 1.3) yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.92dakika; $[M+H]^+$: 445.9.

10.2. (R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(6-triflorometil-piridin-3-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.6 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 2-(triflorometil)piridin-5-boronik asit burada 2-(triflorometil)pirimidin-5-boronik asit yerine kullanılır. LC-MS (A): t_R = 0.99dakika; $[M+H]^+$: 512.9.

10.3. Hidroklorür tuzu olarak (R)-(4-(2-(trifloromethil)-4-(6-(trifloromethil)piridin-3-il)tiyazol-5-il)piperazin-2-il)metanol

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.7 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 10.2 ve aramadde 1.6'nın yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.68dakika; $[M+H]^+$: 413.1.

10.4. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-trifloromethil-4-(6-trifloromethil-piridin-3-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izo-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 4, adım 4.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 10.3 burada aramadde 1.7'nin yerini alır ve DMF ise DCM'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.1dakika; $[M+H]^+$: 564.2.

Örnek 11: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-trifloromethil-4-(2-trifloromethil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

11.1. (R)-2-Hidroksimetil-4-[2-trifloromethil-4-(2-trifloromethil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-karboksilik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 10, adım 10.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 2-(triflorometil)pirimidin-5-boronik asit burada 2-(triflorometil)piridin-5-boronik asit'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.98dakika; $[M+H]^+$: 513.9.

11.2. Hidroklorür tuzu olarak (R)-(4-(2-(triflorometil)-4-(2-(triflorometil)pirimidin-5-il)tiyazol-5-il)piperazin-2-il)metanol

Bu bileşik, Örnek 10, adım 10.3, aramadde 11.1 ve aramadde 10.2'nin yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.67dakika; $[M+H]^+$: 414.0.

11.3. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 10, adım 10.4, aramadde 11.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 10.3'ün yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.07dakika; $[M+H]^+$: 565.4.

Örnek 12: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3, (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (II). LC-MS (C): t_R = 0.97dakika; $[M+H]^+$: 551.1.

Örnek 13: 2-Benzoimidazol-1-il-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3, 2-(1H-benzimidazol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 0.89dakika; $[M+H]^+$: 572.1.

Örnek 14: 2-(5-Floro-indol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-

(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3, (5-floroindol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (V). LC-MS (C): t_R = 1.25dakika; $[M+H]^+$: 589.1.

Örnek 15: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metoksi-indol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3, (5-metoksi-1H-indol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.22dakika; $[M+H]^+$: 601.1.

Örnek 16: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

16.1. (3-Metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8, 3-metil-1H-1,2,4-triazol ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Rejiyoizomer karışımı preparatif şiral HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (IV). Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.68dakika; $[M+H]^+$: 232.16. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.83 (s, 1H); 7.40-7.33 (m, 5H); 5.23 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 2.43 (s, 3H). 4.93ppm'de CH_2 ve 2.43ppm'de CH_3 arasında roesy sinyali.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.67dakika; $[M+H]^+$: 232.16. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.05 (s, 1H); 7.40-

7.30 (m, 5H); 5.23 (s, 0.95H, CH_2); 4.93-4.88 (3s, 2H); 2.42 (s, 3H). 8.05ppm'de CH (triazol) ve 4.93-4.88ppm'de CH_2 arasında roesy sinyali.

16.2. (3-Metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (Adım 16.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.18dakika; $[M+H]^+$: 142.22.

16.3. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu aramadde 16.2 ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (II). LC-MS (B): t_R = 1.35dakika; $[M+H]^+$: 537.1.

Örnek 17: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

17.1. (3-Metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-(metoksimetil)-1H-1,2,4-triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol yerine kullanılır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (1. Biotage, SNAP 10g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2; %B içinde gradyan: 7CV için 5, 3CV üzerinde 5 ila 15, 3CV için 15. 2. Biotage, SNAP 10g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2; %B içinde gradyan: 5CV için 5, 3CV üzerinde 5 ila 10, 3CV için 10, 3CV için 10 ila 15) ve böylece iki rejiyoizomer elde edilir:

Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

benzil ester: renksiz yağ. LC-MS (A): t_R = 0.71dakika; $[M+H]^+$: 262.2.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester: renksiz yağ. LC-MS (A): t_R = 0.67dakika; $[M+H]^+$: 262.1. 8.17ppm'de CH (triazol) ve 5.01ppm'de NCH_2CO_2 arasında görülen Roesy sinyali.

17.2. (3-Metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (adım 17.1) burada aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.24dakika; $[M+H]^+$: 172.0.

17.3. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 17.2 ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (II). LC-MS (B): t_R = 1.36dakika; $[M+H]^+$: 567.1.

Örnek 18: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanon

18. 1. 5-Metil-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1,2,4]oksadiazol

THF içinde yer alan (25mL) N-hidroksi-asetamidin (803mg) süspansiyonuna NaH (%60 yağ içinde, 434 mg) oda sıcaklığında ilave edilir. Köpüren süspansiyon 70°C'de argon altında 30 dakika boyunca karıştırılır, daha sonra metil 1H-1,2,4-triazol-3-karboksilat (725mg) ilave edilir ve karışım 70°C'de 2 saat 40 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulması sağlanır, doymuş NH_4Cl ile ıslatılır, filtrelenir, ve çökelti THF ve MeOH ile yıkanır. Filtrat

buharlaştırılır ve HV'de kurutulur ve böylece 1.85g bej katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.4dakika; $[M+H]^+$: 152.2.

18.2. [3-(5-Metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-asetik asit benzil ester

MeCN (85mL) ve DMF (5mL) içinde yer alan aramadde 18.1 (1.84g) süspansiyonuna Cs_2CO_3 (3.97g) ve benzil bromoasetat (4mL) oda sıcaklığında ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı kuru oluncaya kadar buharlaştırılır, etil asetat ile seyreltilir ve su (2x) ve tuzlu su (1x) ile yıkanır. Sulu katmanlar re-etil asetat ile ekstrakte edilir (2x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir, buharlaştırılır ve HV'de kurutulur. CC (Biotage, SNAP 100g kartuşu, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan: 30 for 2CV, 30 to 50 over 3CV, 50 for 3CV, 50 to 70 over 3CV) bunu müteakiben Prep LC-MS (I) ve böylece 341mg beyaz toz olarak elde edilir (%22 mol aramadde 18.3 içermektedir). LC-MS (A): t_R = 0.77dakika; $[M+H]^+$: 300.0.

18.3. Sodyum tuzu olarak [3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-asetat

EtOH içinde yer alan (3mL) aramadde 18.2 (335mg) süspansiyonuna 1M NaOH (0.88mL) oda sıcaklığında ilave edilir ve elde edilen nihai çözelti oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve HV'de kurutulur ve böylece 349mg bej katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.39dakika; $[M+H]^+$: 210.1.

18.4. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu aramadde 18.3 ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (B): t_R = 1.41dakika; $[M+H]^+$: 605.1.

Örnek 19: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3, 2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 4.2'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.15dakika; $[M+H]^+$: 599.2.

Örnek 20: 2-(3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

20.1. (3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8, 1-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etanon ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 10g kartuşu, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan: 4CV için 30, 4CV üzerinde 30 ila 70, 2CV için 70, 2CV için 70 ila 100, 2CV için 100) ve böylece arzu edilen triazol rejiyoizomer ikinci fraksiyon olarak elde edilir. 8.28ppm'de CH (triazol) ve 5.1ppm'de CH_2 arasında Roesy sinyali. LC-MS (A): t_R = 0.7dakika; $[M+H]^+$: 260.1.

20.2. (3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu

aramadde 20.1 ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.25dakika; $[M+H]^+$: 170.0.

20.3. 2-(3-Asetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 20.2 ve aramadde 4.2'nin ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS (II) bunu müteakiben Prep LC-MS (IV) vasıtasıyla saflaştırılır. LC-MS (B): t_R = 1.38dakika; $[M+H]^+$: 565.1.

Örnek 21: 2-[3-(1-Hidroksi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

THF (0.75mL) ve EtOH (0.25mL) içinde yer alan Örnek 20 (40mg) çözeltisine $NaBH_4$ (1.3mg) ilave edilir ve karışım 0°C'de 1 saat 10 dakika karıştırılır. Reaksiyon karışımı H_2O ilave edilmesiyle ıslatılır ve DCM ile ekstrakte edilir (3x). Birleştirilmiş organik katmanlar buharlaştırılır ve HV'de kurutulur. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV) ve böylece 25mg beyaz toz olarak elde edilir. LC-MS (B): t_R = 1.32dakika; $[M+H]^+$: 567.1.

Örnek 22: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-metil-1H-pirazol-1-il)asetik asit ve aramadde 4.2'nin yerini alır ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.07dakika; $[M+H]^+$: 536.4.

Örnek 23: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-

pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

23.1. (3-Piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit tert-bütil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol ve tert-bütil bromoasetat burada benzil bromoasetat'ın yerini alır. Bileşik tekrar Prep LC-MS (VI) ile saflaştırılı. LC-MS (A): t_R = 0.61dakika; $[M+H]^+$: 261.2.

23.2. Hidroklorür tuzu olarak 2-(3-(Piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit

Aramadde 23.1 (263mg) dioksan (2mL) süspansiyonuna HCl (4M dioksan içinde; 2mL) ilave edilir. 1 saat oda sıcaklığından sonra, birkaç damla H_2O ilave edilir ve reaksiyon karışımı 26 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve HV'de kurutulur ve böylece 263mg sarımsı katı olarak elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.29dakika; $[M+H]^+$: 205.1.

23.3. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 23.2 ve aramadde 4.2'nin yerini alır ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS (IV) bunu müteakiben Prep TLC (0.5mm, DCM/MeOH 95/5) vasıtasıyla saflaştırılır. LC-MS (C): t_R = 1.00dakika; $[M+H]^+$: 600.1.

Örnek 24 ve Örnek 25: 2-(3-Etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon ve 2-(5-Etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-

piperazin-1-il}-etanon

Örnek 24 ve 25 için asit prekorsürleri:

Adım 24.1. MeCN içinde yer alan (6mL) etil asetimidat hidroklorür (500mg) içine Amberlyst A21 (1.14g) ilave edilir ve süspansiyon oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılır. Daha sonra karışım filtrelenir ve reçine MeCN (1mL) ile yıkanır. Propanoik asit hidrazit (353mg) filtrata ilave edilir ve elde edilen nihai beyaz süspansiyon 50°C'de argon altında 4 gün karıştırılır ve 80°C'de gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı buharlaştırılır. Kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırma yapılır (Biotage, SNAP 10g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: MeOH; %B içinde gradyan: 6CV için 10, 3CV üzerinde 10 ila 20, 6CV için 20) bunu müteakiben ikinci bir kolon kromatografi yapılır (Biotage, SNAP 10g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2; %B içinde gradyan: 7CV için 25, 3CV üzerinde 25 ila 50, 5CV için 50) ve böylece 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol (125mg sarı yağ olarak) elde edilir. LC-MS (A): t_R = 0.21 dakika;$[M+H]^+$: 112.4.

Adım 24.2: Örnek 1, Adım 1.8'e benzer bir yöntem izlenir ve 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol (Adım 24.1) burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Elde edilen rejiyoizomer karışımı: (3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester ve (5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester.

Adım 24.3: Örnek 1, Adım 1.9'a benzer bir yöntem izlenir ve, burada Adım 24.2'deki aramaddeler ve aramadde 1.8'in yerini alır. Elde edilen rejiyoizomer karışımı (ca. 1:1): (3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit ve (5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit.

Nihai bileşikler Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bunlar Adım 24.3'teki aramaddeler ve aramadde 4.2'nin yerini alır ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV) bunu müteakiben preparatif şiral HPLC (I) yapılır. Her iki fraksiyon DCM içine

alınır ve su (2x) ile yıkanır ve sulu katmanlar DCM ile ekstrakte edilir (1x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir, buharlaştırılır ve HV'de kurutulur.

Birinci ayrıştırıcı fraksiyon (Örnek 24): 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon. LC-MS (C): t_R = 1.00dakika; $[M+H]^+$: 565.1.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon (Örnek 25): 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon. LC-MS (C): t_R = 1.00dakika; $[M+H]^+$: 565.5.

Örnek 26: 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanon

26.1. İmidazo[4,5-b]piridin-3-il-asetik asit benzil ester

DMF (80mL) içinde yer alan 4-azabenzimidazol (4.75g) çözeltisine benzil bromoasetat (6.58mL) ilave edilir ve bunu müteakiben Cs_2CO_3 (25.9g) ilave edilir. Elde edilen nihai süspansiyon gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı etil asetat ile seyreltilir ve su (2x) ve sulu doymuş NH_4Cl ile yıkanır. Sulu katmanlar etil asetat ile ekstrakte edilir (2x). Birleştirilmiş organik katmanlar MgSO4 üzerinde kurutulur, filtrelenir ve azaltılmış basınç altında buharlaştırılır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 100g kartuşu, çözücü A: DCM; çözücü B: DCM/MeOH 8:2; %B içinde gradyan: 3CV üzerinde 0 ila 5, 5CV için 5, 5CV üzerinde 5 ila 15, 3CV için 15) ve böylece 4.99g arzu edilen bileşik sarı katı olarak elde edilir. LC-MS (B): t_R = 0.59 dakika; $[M+H]^+$: 267.86.

26.2. İmidazo[4,5-b]piridin-3-il-asetik asit

MeOH (30mL) ve asetik asit (0.3mL) içinde yer alan sarı aramadde 26.1 (4.99g) süspansiyonuna Pd/C (%10, 994mg) argon altında ilave edilir. Şişe boşaltılır ve argon üç kere ile tekrar doldurulur, daha sonra boşaltılır ve hidrojen ile iki kere tekrar doldurulur. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında hidrojen altında 5 saat boyunca karıştırılır, selit üzerinden filtre edilir ve selit MeOH ile yıkanır. Filtrat kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve böylece 2.41g kırık beyaz katı olarak elde edilir ve bu saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılır. LC-MS (B): t_R = 0.15 dakika; $[M+H]^+$: 178.24.

26.3. 1-{(R)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanon

Bu bileşik, Örnek 11, adım 11.3 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 26.2 ve aramadde 4.2'nin yerini alır ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS (IV) ve bunu müteakiben Prep TLC (0.5mm, DCM/MeOH 95/5) vasıtasıyla saflaştırılır. LC-MS (A): t_R = 0.8dakika; $[M+H]^+$: 573.0.

Örnek 27: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

27.1. Hidroklorür tuzu olarak (R)-2-(4-(2-(triflorometil)-4-(2-(triflorometil)pirimidin-5-il)tiyazol-5-il)piperazin-2-il)etan-1-ol

Bu bileşik, Örnek 1 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, burada adım 1.1 ila adım 1.7 izlenir, (R)-1-Boc-2-hidroksietilpiperazin ise (S)-1-Boc-2-hidroksimetilpiperazin'in (Adım 1.3) yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.69dakika;

$[M+H]^+$: 428.0.

27.2. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon*

Bu bileşik, Örnek 12 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 27.1 burada aramadde 11.2'nin yerini alır ve DCM ise DMF'nin yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I) ve bunu müteakiben Prep TLC (0.5mm, DCM/MeOH 97/3) yapılır. LC-MS (C): t_R = 0.98dakika; $[M+H]^+$: 565.2.

Örnek 28: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-triflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 5.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (V). LC-MS (C): t_R = 1.16dakika; $[M+H]^+$: 605.1.

Örnek 29: 2-(3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

29.1. (3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-siklobütil-1H-1,2,4-triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Ayrıştırılması için rejiyoizomerik karışımın preparatif şiral HPLC (V)'ye gönderilmesinden önce ilave Preparatif LC-MS (IV) saflaştırma gerçekleştirilir.

Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. LC-MS (A): t_R = 0.68dakika; $[M+H]^+$: 272.2.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester. (LC-MS (A): t_R = 0.7dakika; $[M+H]^+$: 272.2.

29.2. (3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, bu (3-siklobütil-[1,2,4]tri-azol-1-il)-asetik asit benzil ester (Adım 29.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.32dakika; $[M+H]^+$: 182.3. 8.40ppm'de CH (triazol) ve 5.02ppm'de N-CH2-COOH arasında roesy sinyali.

29.3. *2-(3-Siklobütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon*

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 29.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.11dakika; $[M+H]^+$: 591.2.

Örnek 30: 2-(3-tert-Bütil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve aramadde 1.9 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.13dakika; $[M+H]^+$: 593.2.

Örnek 31: 2-(3-Siklopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 3.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.06dakika; $[M+H]^+$: 577.4.

Örnek 32: 2-(3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

32.1. (3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8'in ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-etil-1H-1,2,4-triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Rejiyoizomer karışımı preparatif şiral HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (VI). Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester: LC-MS (A): t_R = 0.72dakika; $[M+H]^+$: 246.2. 2.72ppm'de CH_2CH_3 ve 4.93ppm'de CH_2CO_2 arasında roesy sinyali.

İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester: LC-MS (A): t_R = 0.71dakika; $[M+H]^+$: 246.2. CH 8.08 ppm'de ve 4.96ppm'de CH_2CO_2 arasında roesy sinyali. *32.2. (3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit*

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (adım 32.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.25dakika; $[M+H]^+$: 156.2.

32.3. 2-(3-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır,

aramadde 32.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.04dakika; $[M+H]^+$: 564.9.

Örnek 33: 2-(5-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

33.1. (5-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (step 32.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.22dakika; $[M+H]^+$: 156.1.

33.2. 2-(5-Etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 33.1 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.03dakika; $[M+H]^+$: 565.2.

Örnek 34: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-izopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 4.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.08dakika; $[M+H]^+$: 579.2.

Örnek 35: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 16.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (II) bunu müteakiben Prep LC-MS (IV). LC-MS (C): t_R = 1.00dakika; $[M+H]^+$: 551.2.

Örnek 36: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

36.1. (5-Metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır ve bu (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (Adım 16.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.19dakika; $[M+H]^+$: 142.2.

36.2. 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve aramadde 36.1 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.00dakika; $[M+H]^+$: 551.1.

Örnek 37: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metoksimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 17.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (B): t_R = 1.37dakika; $[M+H]^+$: 581.1.

Örnek 38: 2-(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

38.1. *(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester*

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-(diflorometil)-1H-1,2,4-triazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Ham kolon kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (Biotage, SNAP 50g kartuşu, çözücü A: Hep; çözücü B: EA; %B içinde gradyan: 5CV için 30, 5CV üzerinde 30 ila 70, 3CV için 70, 2CV üzerinde 70 ila 100, 1CV için 100) ve böylece iki rejiyoizomerler elde edilir:

Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (5-diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester: sarı yağ. LC-MS (A): t_R = 0.78dakika; $[M+H]^+$: 268.2.
İkinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester: kırık beyaz katı. LC-MS (A): t_R = 0.77dakika; $[M+H]^+$: 268.1.

38.2. *(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit*

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu (3-diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-asetik asit benzil ester (adım 38.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.26dakika; $[M+H]^+$: 178.2.

38.3. *2-(3-Diflorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon*

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 38.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (A): t_R = 0.86dakika; $[M+H]^+$: 573.0.

Örnek 39: 1-{(R)-2-(2-Hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-metil-1H-pirazol-1-il)asetik asit burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.08dakika; $[M+H]^+$: 550.0.

Örnek 40: 2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

40.1 (3-Etil-pirazol-1-il)-asetik asit benzil ester

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.8 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, 3-etil-1H-pirazol burada 3-tert-bütil-1H-1,2,4-triazol'un yerini alır. Rejiyoizomer karışımı preparatif şiral HPLC vasıtasıyla saflaştırılır (VII). Birinci ayrıştırıcı fraksiyon: (3-etil-pirazol-1-il)-asetik asit benzil ester: LC-MS (A): t_R = 0.82dakika; $[M+H]^+$: 245.1. 7.37 ppm'de pirazol-CH ve 4.91 ppm'de CH_2CO_2 arasında roesy sinyali.

40.2 (3-Etil-pirazol-1-il)-asetik asit

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.9 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-etil-pirazol-1-il)-asetik asit benzil ester (step 40.1) ve aramadde 1.8'in yerini alır. LC-MS (A): t_R = 0.43dakika; $[M+H]^+$: 155.4.

40.3. 2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, aramadde 40.2 burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.14dakika; $[M+H]^+$: 564.0.

Örnek 41: 2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(R)-2-(2-hidroksi-etil)-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 27, adım 27.2 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-siklopropil-1H-pirazol-1-il)asetik asit burada (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetik asit'in yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (IV). LC-MS (C): t_R = 1.15dakika; $[M+H]^+$: 576.2.

Örnek 42: 1-{(S)-2-Hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, (3-metil-1H-pirazol-1-il)asetik asit ve aramadde 1.9'un yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.07dakika; $[M+H]^+$: 536.2.

Örnek 43: 2-(3-Etil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu aramadde 40.2 ve aramadde 1.9'un yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS

vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.12dakika; $[M+H]^+$: 550.0.

Örnek 44: 2-(3-Siklopropil-pirazol-1-il)-1-{(S)-2-hidroksimetil-4-[2-triflorometil-4-(2-triflorometil-pirimidin-5-il)-tiyazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanon

Bu bileşik, Örnek 1, adım 1.10 ile benzer bir yöntem kullanılarak hazırlanır, ve bu (3-siklopropil-1H-pirazol-1-il)asetik asit ve aramadde 1.9'un yerini alır. Ham ürün preparatif LC-MS vasıtasıyla saflaştırılır (I). LC-MS (C): t_R = 1.13dakika; $[M+H]^+$: 562.2.

II. BİYOLOJİK TAHLİLLER

A) FLIPR tahlili: Bileşiklerin biyo-aktivitesi, bir G proteini (Gal-pha(16)) ile birleşmiş insan CXCR3'ü (GenBank: AY242128) eksprese eden genetiği değiştirilmiş CHO-K1 hücreleri kullanılarak, bir florometrik görüntülemeli plaka okuyucusunda (FLIPR: Molecular Devices) test edilmektedir. Hücreler, rekombinant seçiliminin korunması için %10 FBS ve G418 ve higromisin antibiyotikleri ile takviye gören F12 ortamı içerisindeki biyolojik tahlilden önceki gün kaplanmaktadır. Biyolojik tahlil gününde, hücreler yıkanmaktadır ve 5 mM probenesit içeren, pH 7.4'te 20 mM Hepes ve sodyum bikarbonat (%0.038) ile tamponlanmış Hanks Dengelenmiş Tuz Çözeltisi (Invitrogen) içerisinde Flo-4-AM (Invitrogen) ile bir saat boyunca boya yüklenmektedir. Boyası eksik olan ve 2.5 mM'lik bir konsantrasyonda probenesit içeren bu tampon, ayrıca yıkama adımları (yıkama tamponu) için kullanılmaktadır; veya bu, hem boyasız hem de probenesitsizdir, ancak bileşik seyreltim adımları (seyrelti tamponu) için %0.1 BSA ile takviye görmektedir. Hücreler, artık boya olmaksızın yıkanmaktadır ve yıkama tamponunun 60 mikrolitresi ilave edilmektedir. Test bileşiklerinin stok çözeltileri, DMSO içerisinde 10 mM'lik bir konsantrasyonda oluşturulmaktadır ve inhibisyon dozu yanıt eğrileri için gereken konsantrasyonlar için seyrelti tamponu içerisinde seri halinde seyreltilmektedir. 37°C'de 10 dakikalık bir inkübasyondan

sonra, her bir bileşik seyreltisinin 10 mikrolitresi, bir bileşik plakasından, imalatçının talimatlarına göre FLIPR aleti içerisindeki rekombinant hücreleri içeren plakaya aktarılmaktadır. Bazal okumalardan sonra, 20 nM'lik bir konsantrasyondaki 10 mikrolitrelik CXCL10 agonisti (Peprotech'ten), tekrar FLIPR aleti kullanılarak ilave edilmektedir. Floresandaki değişimler, test bileşiklerinin ilave edilmesinden önce ve sonra izlenmektedir. CXCL10'un ilave edilmesinden sonra baz seviyesinin üzerinde olan emisyon tepe noktası değerleri, baz ahttı substraksiyonundan sonra dışa aktarılmaktadır.

Hesaplanan IC_{50} değerleri, günlük tahlil performansına bağlı olarak dalgalanabilmektedir. Bu şekildeki dalgalanmalar, teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir. IC_{50} değerlerinin aynı bileşik için birkaç kez belirlendiği durumunda, ortalama değerler verilmektedir. Veriler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1

Örnek No	FLIPR: IC_{50} (nM)	Örnek No	FLIPR: IC_{50} (nM)
1	6.7	**23**	35
2	6.0	**24**	7.6
3	3.0	**25**	3.6
4	1.8	**26**	3.5
5	4.0	**27**	5.2
6	4.6	**28**	1.1
7	3.1	**29**	5.5
8	10	**30**	4.4
9	1.3	**31**	4.4
10	1.1	**32**	2.6
11	3.4	**33**	27
12	6.9	**34**	4.5
13	1.2	**35**	2.9
14	0.7	**36**	8.0
15	2.3	**37**	5.7
16	3.9	**38**	8.6
17	5.9	**39**	1.0
18	510	**40**	1.6
19	42	**41**	0.45
20	6.4	**42**	1.0

21	4.3	**43**	1.2
22	1.6	**44**	0.38

B): Reseptör içe alım tahlili: Test bileşiklerinin stok çözeltileri, DMSO içerisinde 10 mM'lik bir konsantrasyonda oluşturulmaktadır ve inhibisyon dozu yanıt eğrileri için gereken konsantrasyonlara gelene kadar %0,5 BSA içeren PBS içerisinde seri halinde seyreltilmektedir. Seyreltilmiş bileşikler, bunun ardından, PBS içerisinde seyreltilmiş CXCL10'un (Peprotech) eşit bir hacmi ile karıştırılmaktadır. Anti-koagülasyonlu venöz insan tam kanı karışıma ilave edilmekte olup, ardından bu, ligand aracılı reseptör içe alımının mümkün kılınması için 37°C'de bir CO_2 inkübatörü içerisinde inkübe edilmektedir (nihai CXCL10 konsantrasyonu 9 nM'dir). 30 dakika sonra, floresan işaretli CXCR3 ve CD4 spesifik antikorlar (Becton Dickinson) ile karıştırılmaktadır ve 10 dakika boyunca buz üzerinde inkübe edilmektedir. Ardından numuneler, kırmızı kan hücrelerinin elimine edilmesi için BD FACS lisizleme Çözeltisi (Becton Dickinson) ile karıştırılmaktadır. %0,5 BSA içeren PBS ile hücrelerin yıkanmasından sonra, numuneler, bir akış sitometresinde analiz edilmektedir (FACS Canto II, Becton Dickinson). FACSDiva yazılımı (Becton Dickinson) kullanılarak verilerin analiz edilmesi için CXCR3 hücre yüzeyi ekspresyonuna karşılık gelen ortalama floresan, CD4 pozitif hücrelerin üzerinde belirlenmiştir. GraphPad Prism programı veya benzer bir yazılım, verilerin tek bölgeli doz yanıt eğrisine uyumlandırılması ve IC_{50} değerlerinin hesaplanması için kullanılmaktadır.

Hesaplanan IC_{50} değerleri, günlük tahlil performansına bağlı olarak dalgalanabilmektedir. Bu şekildeki dalgalanmalar, teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir. IC_{50} değerlerinin aynı bileşik için birkaç kez belirlendiği durumunda, ortalama değerler verilmektedir. Veriler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2

Örnek No	İçselleştirme IC_{50} (nM)	Örnek No	İçselleştirme IC_{50} (nM)
1	415	**23**	2730

2	463	**24**	355
3	191	**25**	664
4	283	**26**	74.2
5	328	**27**	235
6	778	**28**	214
7	2270	**29**	157
8	3200	**30**	170
9	1520	**31**	73.8
10	961	**32**	93.3
11	339	**33**	652
12	324	**34**	84.8
13	1050	**35**	102
14	199	**36**	451
15	1660	**37**	393
16	542	**38**	258
17	1290	**39**	46.3
18	6500	**40**	32.7
19	3310	**41**	30.2
20	2380	**42**	59.7
21	737	**43**	40.3
22	105	**44**	76.0

C) hERG Q-Yama tahlili: Bileşikler, oda sıcaklığında tek hücre modundaki QPatch robotik platformu (Sophion, Ballerup, Denmark) ve hERG genini stabil şekilde eksprese eden CHO hücreleri (erişim numarası U04270, bSys, Witterswil, İsviçre) kullanılarak, hERG K kanalı bloku için değerlendirilmektedir. Hücreler, %5 CO_2 içerisinde 37°C'de kültür cam kapları içerisinde, hacim cinsinden %9 fetal buzağı serumu, %0.9 Penisilin/Streptomisin (10,000 U/mL, Invitrogen 15140148), 100µg/mL Higromisin B (Invitrogen 10687010) ile takviye gören kültür ortamında (Ham'ın F-12 Besleyici Ortamı, Invitrogen 21765-029) büyütülmektedir. Hücreler %-80 konfluent olduğunda (her 2-3 günde bir), ilave kültürler için ayrılmaktadır veya elektrofizyoloji için kullanılmaktadır. İlave kültür için, hücreler %0.25 Tripsin EDTA çözeltisi (Invitrogen 25200-056) ile yerinden ayrılmaktadır ve hücrelerin bir fraksiyonu (%10 ila 30) kültür ortamı

içerisinde yeniden tohumlanmaktadır. Elektrofizyoloji için, deney gününde, hücreler %0.25 Tripsin EDTA çözeltisi ile yerinden ayrılmaktadır ve tüm hücreler, 20 mM HEPES ve 0.04 mg/mL Tripsin inhibitörü ile takviye gören süspansiyon otamı (293 SFM II, Invitrogen 11686-029) içerisinde askıya alınmaktadır. Hücreler kullanıma kada QPatch robotunda 32-35°C'de süspansiyon ortamında tutulmakta olup, burada zaman alikotları, hacim cinsinden %0.3 DMSO içeren hücre dışı çözeltiye (mM cinsinden: NaCl 150; KCl 4; $CaCl_2$ 1.2; $MgCl_2$ 1; HEPES 10; pH 7.4, NaOH ile) aktarılmaktadır ve test plakalarına uygulanmaktadır. K^+ akımları, iç çözelti (mM cinsinden: KCI, 140; NaCl, 10; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH = 7.2, KOH ile) ile tam hücre konfigürasyonunda yama-voltaj-kelepçe tekniği ile ölçülmektedir. Akımlar, 2 kHz'lik bir kesim frekansına sahip QPatch robotunun iç Bessel filtresi kullanılarak düşük geçişli şekilde filtrelenmektedir ve 10 kHz'de sayısallaştırılmaktadır. K^+ kuyruk akımları, +20 mV'ye 500-ms'li bir depolarizasyon, ardından -40 mV'ye 500-ms'lik bir repolarizasyon vasıtasıyla -80 mV'lik bir tutma voltajından meydana getirilmektedir; kuyruk akımı yükseltme işlemleri, -40 mV'ye repolarizasyonun sonunda ölçülmektedir. Darbe örüntüsü deney sırasında her 10 saniyede bir tekrarlanmaktadır, referans K^+ akımı hücre dışı çözelti içerisinde 3 dakikadan sonra ölçülmektedir, ardından bileşiği içeren test çözeltisi uygulanmaktadır ve bileşiğin varlığında K^+ akımları, hücrelere uygulanmasından 3 dakika sonra ölçülmektedir. İlgili test çözeltisi; (1) test bileşiğinin saf DMSO içerisinde çözündürülmesi, (2) hücre dışı çözelti içerisinde bu DMSO çözeltisinin seyreltilmesi ve (3) ilave DMSO'nun eklenmesi vasıtasıyla hazırlanmaktadır, böylelikle nihai test çözeltisi, test bileşiğinin 300 nM'si veya 3000 nM'si değerindeki bir konsantrasyona sahiptir ve hacim cinsinden %0.3 DMSO içermektedir. Bileşik etkileri, referans akım vasıtasıyla bileşiğin varlığında akımın bölünmesi vasıtasıyla % blok olarak nicelleştirilmektedir; her bir bileşik için iki veya ü. deney gerçekleştirilmektedir ve nihai değer, her bir deneyin sonuçlarının ortalamasını temsil etmektedir. Veriler Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3

Örnek No	Konsantrasyon [nM]	% blok	Konsantrasyon[nM]	% blok
1	300	2	3000	12
2	300	-3	3000	-4
3	300	0	3000	12
4	300	4	3000	13
5	300	-2	3000	7
6	300	13	3000	23
7	300	24	3000	45
8	300	19	3000	54
9	300	8	3000	24
10	300	2	3000	12
11	300	5	3000	11
12	300	1	3000	3
13	300	5	3000	17
14	300	14	3000	62
15	300	8	3000	35
16	300	1	3000	1
17	300	2	3000	6
18	300	6	3000	13
19	300	6	3000	41
20	300	2	3000	3
22	300	4	3000	15
27	300	1	3000	4
28	300	6	3000	40
29	300	4	3000	38
30	300	-2	3000	25
31	300	2	3000	23
32	300	0	3000	19
33	300	-5	3000	6
34	300	10	3000	34
35	300	11	3000	25
36	300	10	3000	19
37	300	4	3000	9
39	300	1	3000	32
40	300	5	3000	47
41	300	12	3000	60
42	300	2	3000	15

43	300	5	3000	25
44	300	5	3000	34