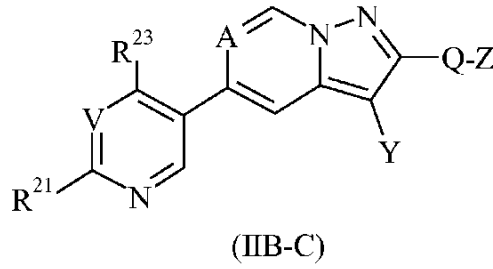
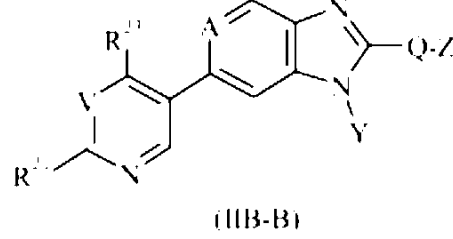
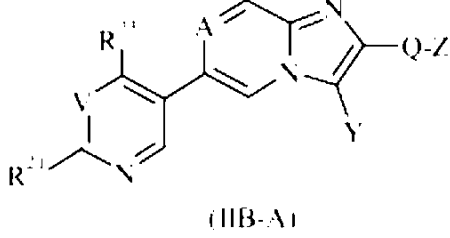


ÖZET**TNF AKTİVİTESİNİN MODULATORLERİ OLARAK KAYNAŞIK İMİDAZOL VE
PİRAZOL TÜREVLERİ**

Buluş, kaynaşmış imidazol ve pirazol türevleri sınıfı ve bunların terapide kullanımları ile ilişkilidir. Bahsedilen buluş, farmakolojik olarak aktif ornatılmış benzimidazol, imidazo[1,2-a]piridin ve pirazolo[1,5-a] piridin türevleri ile bunların analogları ile ilgilidir. Bu bileşikler, TNF α 'nın sinyallemesinin modölatörleridir ve buna bağlı olarak, özellikle advers enflamatuvar ve otoimmün rahatsızlıklar, nörolojik ve nörodejeneratif rahatsızlıklar, ağrı ve nosiseptif rahatsızlıklar, kardiyovasküler rahatsızlıklar, metabolik rahatsızlıklar, oküler rahatsızlıklar ve onkolojik bozuklukların tedavisinde farmasötik ajanlar olarak yararı bulunmaktadır.

İSTEMLER

1. Formüller (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bileşik ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatu olup,

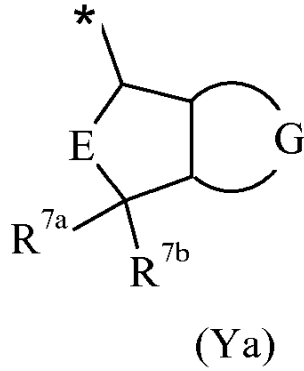


5

özelligi; içerisinde

A ifadesi C-R² ya da N'i temsil eder;

Y ifadesi aşağıdaki formül (Ya)'nın bir grubunu temsil eder:



10

yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma noktasını temsil eder;

E ifadesi, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- ya da -N(R⁵)- temsil eder;

G ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasının; ya da furil, tienil, pirrolil, pirazolil, okzazolil, isokzazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, okzadiazolil, tiadiazolil ve triazolil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir beş-üyeli

15

heteroaromatik halkanın; ya da piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil ve triazinil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir altı-üyel heteroaromatik halkasının geri kalanını temsil eder;

5 G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka, ornatılmamıştır ya da mümkün olduğu yerde, C₁₋₆ alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, diflorometoksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₂₋₆ alkilkarbonil, amino, C₁₋₆ alkil amino ve di(C₁₋₆) alkil amino arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir ya da iki ornatıklar ile ornatılmıştır;

Q ifadesi -CH₂- ya da -CH₂O- temsil eder;

10 Z ifadesi hidrojen ya da metil temsil eder;

R² ifadesi hidrojen ya da halojen temsil eder;

R⁵ ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil temsil eder;

R^{7a} ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil ya da triflorometil temsil eder; ve

R^{7b} ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil temsil eder; ya da

15 R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, karbonil (C=O) ifade eder; ya da

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, siklopropil ifade eder;

V ifadesi C-R²² ya da N temsil eder;

20 R²¹ ifadesi, hidroksi(C₁₋₆) alkil temsil eder; ya da R²¹ ifadesi, (C₃₋₇)siklo alkil, (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil temsil etmekte olup, bunlardan herhangi biri opsiyonel olarak, C₁₋₆ alkil, okzo, karboksi ve C₂₋₆ alkoksikarbonil arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıklar ile ornatılmış olabilir;

25 R²² ifadesi hidrojen, halojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder;

R²³ ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil, triflorometil ya da C₁₋₆ alkoksi'yi temsil eder;

yukarıda belirtilen siklo alkil grubu, siklopropil, siklobütil, benzosiklobütenil, siklopentil, indanil, sikloheksil ve sikloheptil arasından seçilir;

30 yukarıda belirtilen bisiklo alkil grubu, bisiklo[3.1.0]heksanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil arasından seçilir;

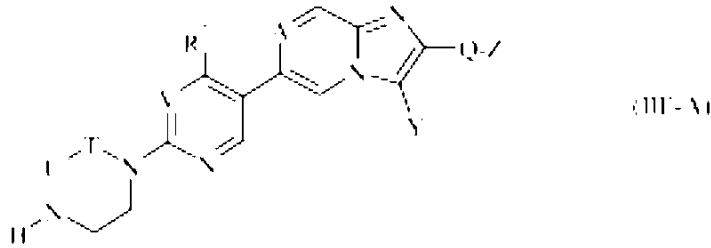
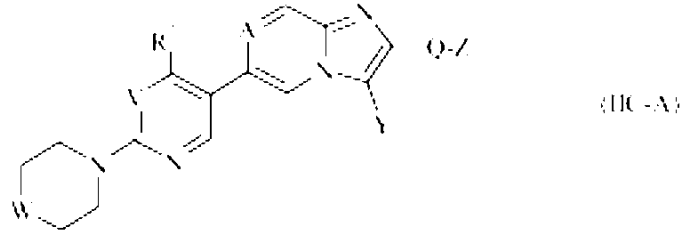
yukarıda belirtilen heterosiklo alkil grupları, okzetanil, azetidini, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil,

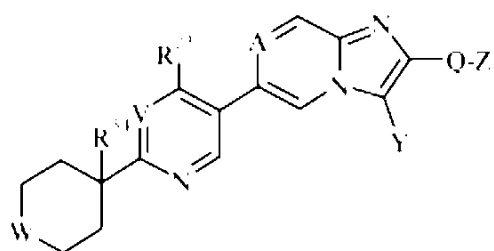
tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidropiranil, kromanil, tetrahidrotiopiranil, piperidinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalini, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil arasından seçilir; ve

yukarıda belirtilen heterobisiklo alkil grupları, 3-azabisiklo-[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 6-azabisiklo[3.2.0]heptanil, 3- azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, künikludinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-oza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1]nonanil arasından seçilir.

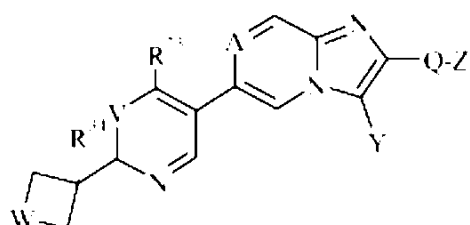
2. İstem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik olup, **özellği**; içerisinde R^{21} ifadesinin hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil etmesidir.

3. İstem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik olup, formüller (IIC-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIK-A), (IIL-A), (IIC-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIK-B), (IIL-B), (IIC-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIK-C) ya da (IIL-C) ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ile temsil edilmekte olup,

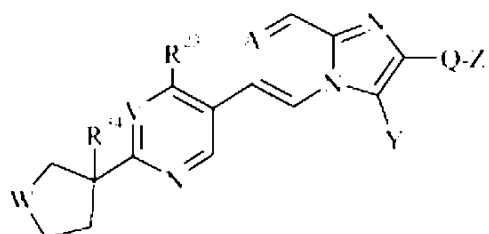




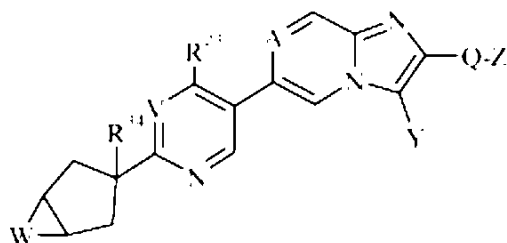
(III-A)



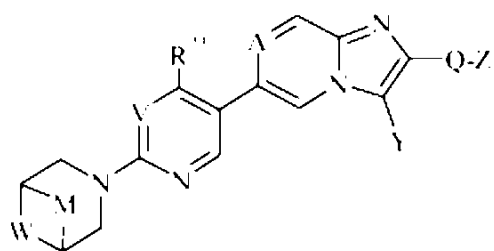
(11G-A)



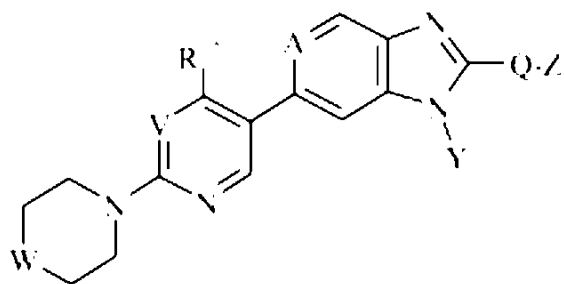
(III-A)



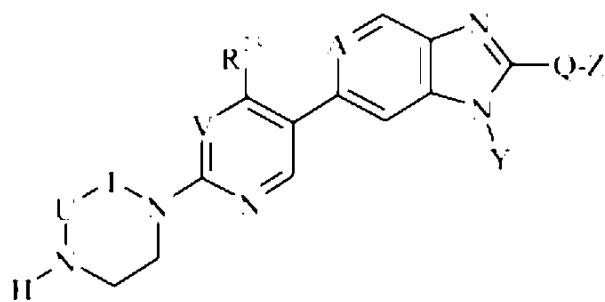
(IIK-A)



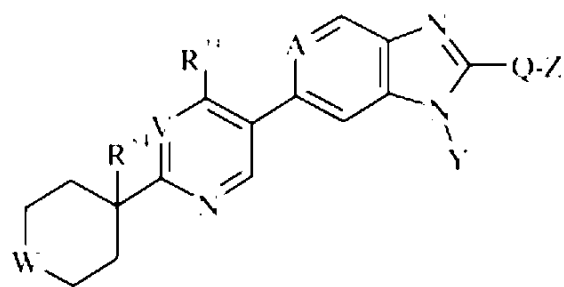
(III - A)



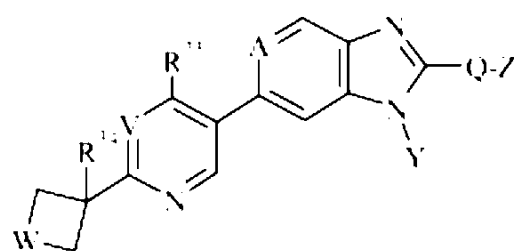
(IIC-B)



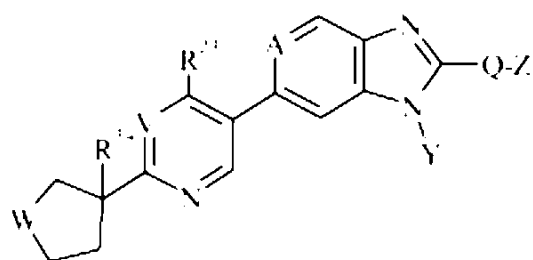
(IIE-B)



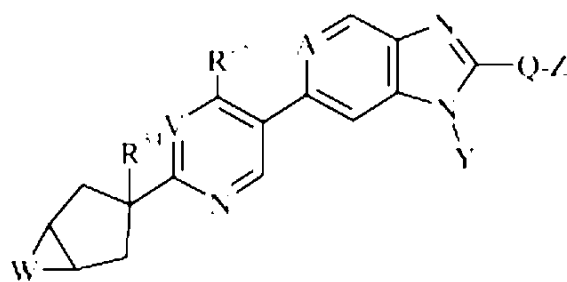
(IIF-B)



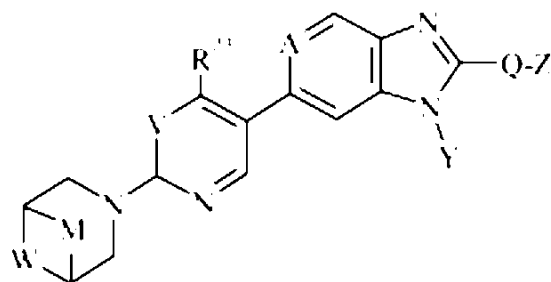
(IIG-B)



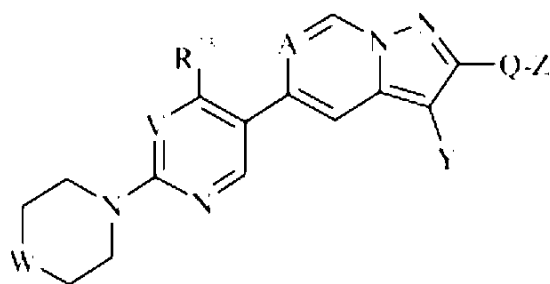
(III-B)



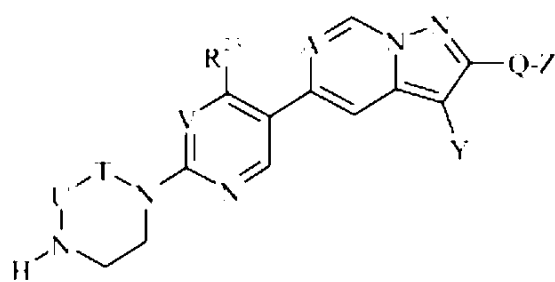
(III-B)



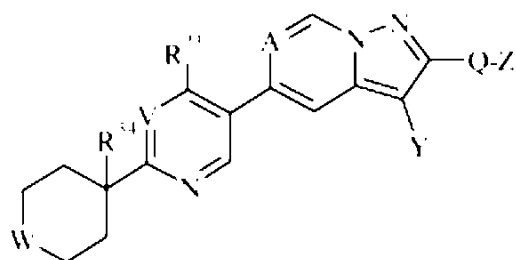
(III-B)



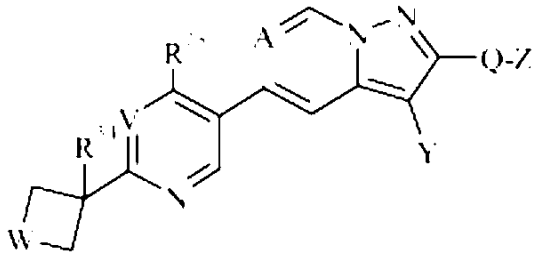
(III-C)



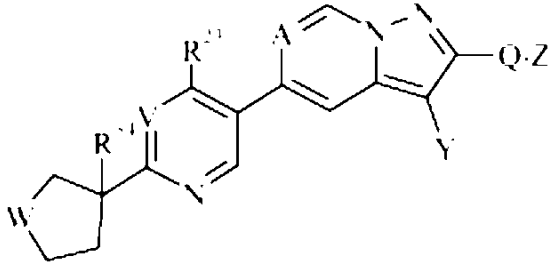
(III-C)



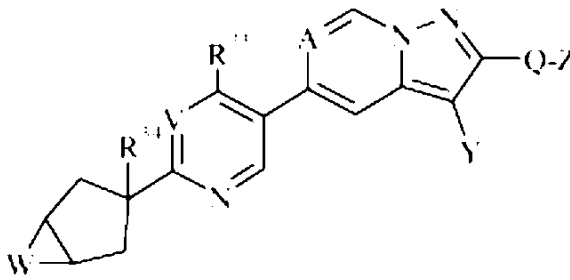
(III-C)



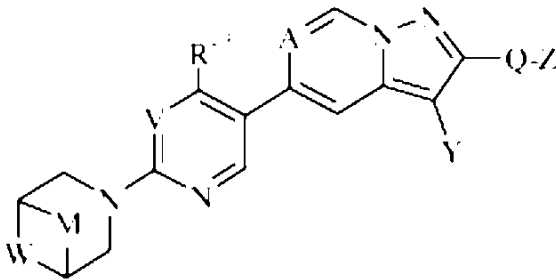
(IIIG-C)



(IIII-C)



(IIK-C)



(III-C)

özelliği; içerisinde

T ifadesi -CH₂- ya da -CH₂CH₂-'yi temsil eder;

5 U ifadesi C(O)'ni temsil eder;

W ifadesi O, N(R³¹) ya da C(R³²)(R³³)'ü temsil eder;

-M- ifadesi -CH₂- ya da -CH₂CH₂-'yi temsil eder;

R³¹ ifadesi hidrojen'i temsil eder;

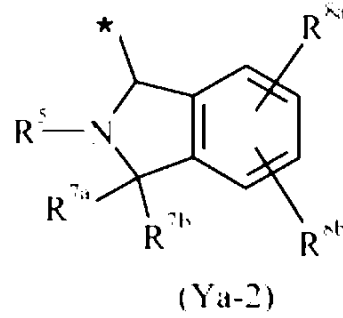
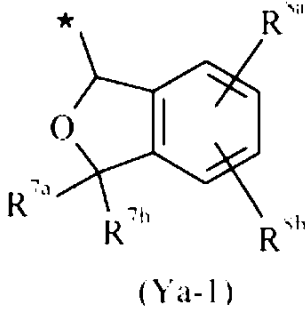
R^{32} ifadesi karboksi ya da C_{2-6} alkoksikarbonil'i temsil eder;

R^{33} ifadesi hidrojen ya da C_{2-6} alkil'i temsil eder;

R^{34} ifadesi hidrojen'i temsil eder; ve

A, Y, Q, Z, V ve R^{23} ifadeleri istem 1'de tarif edildiği gibidir.

- 5 4. Önceki istemlerin herhangi birinde talep edildiği gibi bir bileşik olup, **özellliği**; içerisinde Y ifadesinin, formüller (Ya-1) ve (Ya-2)'ye ait grupları temsil etmesidir:



içerisinde

yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma noktasını temsil eder;

- 10 R^{8a} ve R^{8b} ifadeleri bağımsız bir şekilde C_{1-6} alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{2-6} alkilkarbonil, amino, C_{1-6} alkil amino ya da di(C_{1-6}) alkil amino temsil eder; ve

R^5 , R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri istem 1'de tarif edildiği gibidir.

- 15 5. İstem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik olup, **özellliği**; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

2-{5-[7-floro-2-metil-3-(3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-siklopropan]-3-il)]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il}propan-2-ol;

2-(5-{3-[(1S,3R)-3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-floro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;

- 20 2-(5-{3-[(1S,3S)-3-etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-floro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;

2-(5-{7-floro-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;

- 25 potasyum (1R,5S,6R)-3-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)bisiklo[3.1.0]heksan-6-karboksilat;

- potasyum (1R,5S,6R)-3-(5-{2-metil-3- [(1S,3S)-3-metil- 1,3-dihidro-2-benzofuran-1 -il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il} pirimidin-2-il)bisiklo[3.1,0]hekzan-6-karboksilat;
- 2-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}piridin-2-il)propan-2-ol;
- 5 2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin;
- 2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)-pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin;
- 10 2-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
- 2-(5-{2-metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
- metil (1R,3S)-3-(5-{2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo-[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat;
- 15 (1R,3S)-3-(5-{2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit;
- (1R,3S)-3-(5-{2-metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit;
- (1R,3S)-3-(5-{2-metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit;
- 20 2-(5-{7-floro-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]-piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;
- 1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il}-1,4-diazepan-5-on;
- 25 etil 4-metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-karboksilat;
- 4-Metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]-piridin-6-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-karboksilik asit;
- 3-{6-[2-(1-hidroksi-1-metiletil)pirimidin-5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilisoindolin-1-on;
- 30 2-(5-{2-metil-3-[(1R,3R)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

2-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

2-(5-{2-metil-3-[(1R,3S)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

5 2-(5-{2-metil-3-[(1S,3R)-3-metilisoindolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol;

trans-4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)sikloheksankarboksilik asit;

10 metil (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat;

metil (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat;

(1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit;

15 (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit; 2-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;

20 2-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol;

{3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol;

{3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol;

25 4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-on; ve

2-(5-{2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol.

30 6. İstem 1'de tanımlandığı gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidisi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatu olup, **özellliği**; terapide kullanılmasına yönelik olmasıdır.

7. İstem 1'de tanımlandığı gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**; inflamatuvar ya da otoimmün bozukluk, nörolojik ya da nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı ya da nosiseptif bir bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik bozukluk, bir oküler bozukluk ya da bir onkolojik bozukluğun tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanılmasına yönelik olmasıdır.
8. İstem 1'de tanımlandığı gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bir bileşiği ya da bunların bir N-oksidi ihtiva eden bir farmasötik kompozisyon ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**; farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile ilişkili olmasıdır.
9. İstem 8'de talep edildiği gibi bir farmasötik kompozisyon olup, **özelliği**; ayrıca ilave bir farmasötik olarak aktif içeriği içermesidir.

TARİFNAME

TNF AKTİVİTESİNİN MODÜLATORLERİ OLARAK KAYNAŞIK İMİDAZOL VE PIRAZOL TÜREVLERİ

Mevcut buluş, kaynaşmış imidazol ve pirazol türevleri sınıfı ve bunların terapide kullanımları ile ilişkilidir. Daha özel olarak, bu buluş, farmakolojik olarak aktif ornatılmış benzimidazol, imidazo[1,2-a]piridin ve pirazolo[1,5-a] piridin türevleri ile bunların analogları ile ilgilidir. Bu bileşikler, TNF α 'nın sinyalleşmesinin modülatörleridir ve buna bağlı olarak, özellikle advers enflamatuar ve otoimmün rahatsızlıklar, nörolojik ve nörodejeneratif rahatsızlıklar, ağrı ve nosiseptif rahatsızlıklar, kardiyovasküler rahatsızlıklar, metabolik rahatsızlıklar, oküler rahatsızlıklar ve onkolojik bozuklukların tedavisinde farmasötik ajanlar olarak yararı bulunmaktadır.

TNF α , hücrelerin hayatta kalmasını ve hücre ölümünü düzenlemenin birincil işlevini paylaşan proteinlerin Tümör Nekroz Faktörü (TNF) süper familyasının prototipik üyesidir. TNF süper ailesinin bilinen tüm üyeleri için ortak olan bir yapısal özellik, spesifik TNF süper aile reseptörlerine bağlanan ve bunları aktive eden trimerik komplekslerin oluşturulmasıdır. Örnek olarak, TNF α , çözünür ve transmembran formlarında ve TNFR1 ve TNFR2 olarak bilinen farklı fonksiyonel uç noktalara sahip iki reseptör boyunca sinyallerde mevcut bulunur.

TNF α aktivitesini modüle edebilen çeşitli ürünler hali hazırda ticari olarak temin edilebilmektedir. Hepsi romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi enflamatuar ve otoimmün hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır. Hali hazırda onaylanmış tüm ürünler makromolekülerdir ve insan TNF α 'nın kendi reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etki gösterir. Tipik makromoleküler TNF α inhibitörleri, anti-TNF α antikollarını; ve çözünür TNF α reseptör füzyon proteinlerini içerir. Ticari olarak temin edilebilen anti-TNF α antikollarının örnekleri, adalimumab (Humira®) ve golimumab (Simponi®) gibi tamamen insan antikollarını, infliximab (Remicade®) gibi kimerik antikolları ve sertolizumab pegol (Cimzia®) gibi pegile Fab' fragmanları içerir. Ticari olarak temin edilebilir bir TNF α reseptör füzyon proteininin bir örneği, etanersep'tir (Enbrel®).

TNF α 'nın kendisi de dahil olmak üzere TNF süper aile üyeleri, önemli tıbbi öneme sahip olan koşullar aralığında bir rol oynadığına inanılan çeşitli fizyolojik ve patolojik fonksiyonlara dahil edilir (bakınız, örneğin, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, **14**, 1082-1088; ve F.S. Cameiro ve diğ., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834 sayılı belge).

İnsan TNF α aktivitesinin etkin modülatörleri olan mevcut buluşa göre bileşikler, bu nedenle, çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde ve/veya önlenmesinde yararlıdır. Bunlar, otoimmün ve enflamatuar bozuklukları; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkları; ağrı ve nosiseptif

bozukluklar; kardiyovasküler hastalıkları; metabolik bozuklukları; oküler bozuklukları; ve onkolojik bozuklukları içerir.

Buna ilaveten, mevcut buluşa uygun bileşikler, yeni biyolojik testlerin geliştirilmesinde ve yeni farmakolojik ajanların araştırılmasında kullanım için farmakolojik standartlar olarak faydalı olabilirler. Dolayısıyla, bir uygulamada, bu buluşa ait bileşikler, farmakolojik olarak aktif bileşiklerin saptanması için deneylerde radyoligand olarak kullanılabilirler. Alternatif bir uygulamada, bu buluşun bazı bileşikleri, farmakolojik olarak aktif bileşiklerin saptanması için deneylerde (örneğin bir flüoresan polarizasyon deneyi) kullanılabilen floresan konjugatlarını sağlamak üzere bir florofor'a bağlanmak için faydalı olabilir.

- 10 Ortak inceleme sürecinde bekleyen uluslararası patent başvuruları WO 2013/186229 sayılı belge (19 Aralık 2013'de yayınlandı), WO 2014/009295 sayılı belge (16 Ocak 2014 tarihinde yayınlandı) ve WO 2014/009296 sayılı belge (aynı zamanda 16 Ocak 2014 tarihinde yayınlandı) insan TNF α aktivitesinin modölatörleri olan kaynaşmış imidazol türevlerini açıklar.

Bununla birlikte, bugüne kadar mevcut olan önceki tekniklerin hiçbiri, mevcut buluş
15 tarafından sağlanan kaynaşık imidazol ve pirazol türevlerinin kesin yapısal sınıfını açıklamamakta ya da önermemektedir.

Mevcut buluşa uygun olan bileşikler, bunun içinde tarif edilen floresan polarizasyon deneyinde test edildiklerinde bir floresan konjugatının TNF α 'ya bağlanmasını etkin bir şekilde inhibe eder. Aslında, bu deneyde test edildiğinde mevcut buluşa ait bileşikler, 50 μ M ya da
20 daha az, genel olarak 20 μ M ya da daha az, genellikle 5 μ M ya da daha az, tipik olarak 1 μ M ya da daha az, uygun bir şekilde 500 nM ya da daha az, ideal olarak 100 nM ya da daha az ve tercihen 20 nM ya da daha az bir IC₅₀ değeri sergilerler (uzman kişi, daha düşük bir IC₅₀ değerinin daha aktif bir bileşiği ifade ettiğini takdir edecektir).

Mevcut buluşa uygun olan belirli bileşikler, TNF α 'nın aktivitesini HEK-Blue™ CD40L olarak
25 bilinen ticari olarak temin edilebilen bir HEK-293 türetilmiş raportör hücre hattında etkin bir şekilde nötralize eder. Bu, beş NF- κ B bağlama bölgesine kaynaşmış IFN β minimal promotörünün kontrolü altında SEAP (salgılanan embriyonik alkalik fosfataz) ifade eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre hattıdır. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, konsantrasyona bağlı bir şekilde TNF α tarafından stimüle edilir. HEK-293 biyo-
30 analizinde test edildiğinde, bunun içinde aynı zamanda raportör gen analizi olarak da adlandırılır, mevcut buluşun bazı bileşikleri, 50 μ M ya da daha az, genel olarak 20 μ M ya da daha az, genellikle 5 μ M ya da daha az, tipik olarak 1 μ M ya da daha az, uygun bir şekilde 500 nM ya da daha az, ideal olarak 100 nM ya da daha az ve tercihen 20 nM ya da daha az bir IC₅₀ değeri sergilerler (daha önceki gibi, uzman kişi, daha düşük bir IC₅₀ değerinin daha
35 aktif bir bileşiği ifade ettiğini takdir edecektir).

HANYUN YOU VE DİĞ., TETRAHEDRON LETTERS, (2013), cilt. 54, no. Şekil 23, sayfa 2972 – 2975 sayılı belgede, 3-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoindolin-1-on türevlerinin, bir tek potlu, ftaldehidik asit, primer amin ve 2-merkaptobenzimidazol ya da 2-hidroksibenzimidazol üç bileşenli bir yoğunlaşma reaksiyonun sentezi için basit ve etkili bir metodu tartışılmaktadır.

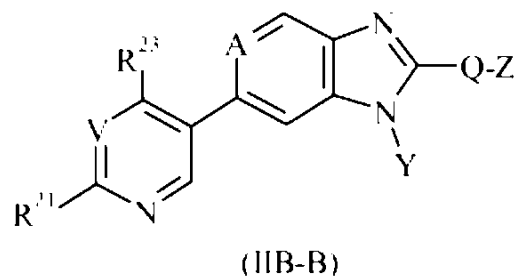
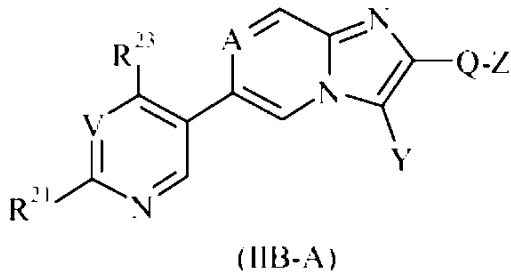
SHIGUANG PAN VE DİĞ., ORGANIC LETTERS, (2010), cilt. 12, no. 9, sayfalar 1932 – 1935 sayılı belgede, azol ve eterlerin demir ile katalize edilmiş oksidatif reaksiyonları ile sentezlenen azol türevlerini iyi ila mükemmel verimlerle tartışılmaktadır.

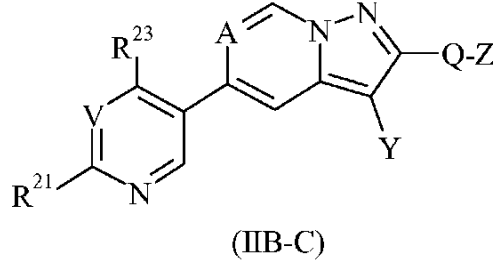
GUANG SHI VE DİĞ., ACTA CRY ST ALLO GRAPHIC A SECTION E STRUCTURE REPORTS ONLINE, (2010), cilt. 65, no. 8, sayfalar 974 – 2034 sayılı belgelerde, 2-[1-(3-Okzo-1,3-di-hidro-2-benzo-furan-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]benzoik asit metanol solvat bileşiğini beklenmedik bir şekilde veren 1,2-fenilendiamin ile 2-karboksibenzaldehitin yoğunlaşması tartışılmaktadır.

WO2007112093 sayılı belgede, immünoşüpresif ajanlar olarak ve enflamatuar koşulları, immün rahatsızlıkları ve alerjik rahatsızlıkları tedavi etmek ve önlemek için faydalı bileşikler tartışılmaktadır.

EP1262180 sayılı belgede, inflamatuvar hastalıklar için önleyici/ilaç olarak faydalı olan anjiyotensin II antagonistik aktivitesine sahip bir heterosiklik bileşik içerikli TNF-alfa inhibitörleri tartışılmaktadır.

Mevcut buluş bir formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bileşiği ya da bunların bir N-oksidini ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ya da bunların solvatını sağlamakta olup:

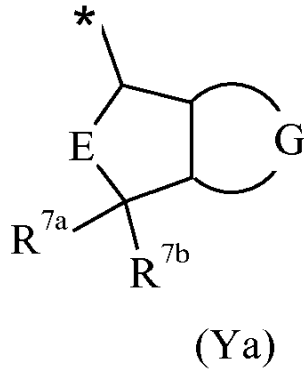




içerisinde

A ifadesi $C-R^2$ ya da N^i temsil eder;

Y ifadesi aşağıdaki formül (Ya)'nın bir grubunu temsil eder:



5

yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma noktasını temsil eder;

E ifadesi, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^5)-$ ya da $-N(R^5)-$ temsil eder;

10 G ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasının; ya da furil, tienil, pirrolil, pirazolil, okzazolil, isokzazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, okzadiazolil, tiadiazolil ve triazolil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir beş-üyel heteroaromatik halkanın; ya da piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil ve triazinil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir altı-üyel heteroaromatik halkasının geri kalanını temsil eder;

15 G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka, ornatılmamıştır ya da mümkün olduğu yerde, C_{1-6} alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{2-6} alkilkarbonil, amino, C_{1-6} alkil amino ve $di(C_{1-6})$ alkil amino arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir ya da iki ornatıklar ile ornatılmıştır;

20 Q ifadesi $-CH_2-$ ya da $-CH_2O-$ temsil eder;

Z ifadesi hidrojen ya da metil temsil eder;

R² ifadesi hidrojen ya da halojen temsil eder;

R⁵ ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil temsil eder;

R^{7a} ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil ya da triflorometil temsil eder; ve

5 R^{7b} ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil temsil eder; ya da

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, karbonil (C=O) ifade eder; ya da

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, siklopropil ifade eder;

10 V ifadesi C-R²² ya da N temsil eder;

R²¹ ifadesi, hidroksi(C₁₋₆) alkil temsil eder; ya da R²¹ ifadesi, (C₃₋₇)siklo alkil, (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil temsil etmekte olup, bunlardan herhangi biri opsiyonel olarak, C₁₋₆ alkil, okzo, karboksi ve C₂₋₆ alkoksikarbonil arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıklar ile ornatılmış olabilir;

15 R²² ifadesi hidrojen, halojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder;

R²³ ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil, triflorometil ya da C₁₋₆ alkoksi'yi temsil eder;

yukarıda belirtilen siklo alkil grubu, siklopropil, siklobütil, benzosiklobütenil, siklopentil, indanil, sikloheksil ve sikloheptil arasından seçilir;

20 yukarıda belirtilen bisiklo alkil grubu, bisiklo[3.1.0]hekzanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil arasından seçilir;

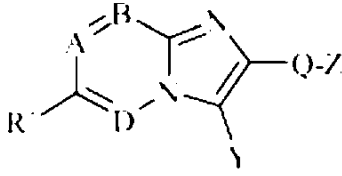
yukarıda belirtilen heterosiklo alkil grupları, okzetanil, azetidini, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidropiranil, kromanil, tetrahidrotiopiranil, piperidinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalini, hekzahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil arasından seçilir; ve

30 yukarıda belirtilen heterobisiklo alkil grupları, 3-azabisiklo-[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 6-azabisiklo[3.2.0]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, künikludinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-

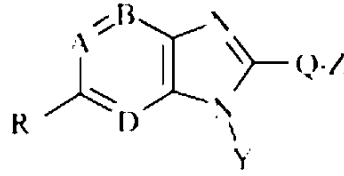
azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-oza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1]nonanil arasından seçilir.

Aynı zamanda bunun içinde açıklanan, formül (IA), (IB) ya da (IC)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların

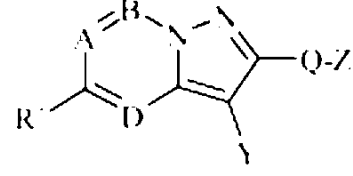
5 solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali olup:



(IA)



(IB)



(IC)

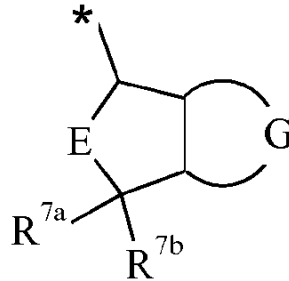
içerisinde

A ifadesi $C-R^2$ ya da N'i temsil eder;

B ifadesi $C-R^3$ ya da N'i temsil eder;

10 D ifadesi $C-R^4$ ya da N'i temsil eder;

Y ifadesi aşağıdaki formül (Ya)'nın bir grubunu temsil eder:



(Ya)

Yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma noktasını temsil eder;

15 E ifadesi, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁵)- ya da -N(R⁵)- temsil eder;

G ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasının; ya da furil, tienil, pirrolil, pirazolil, okzazolil, isokzazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, okzadiazolil, tiadiazolil

ve triazolil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir beş-üyeli heteroaromatik halkanın; ya da piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil ve triazinil arasından seçilen

20 opsiyonel olarak ornatılmış bir altı-üyeli heteroaromatik halkasının geri kalanını temsil

eder;

Q ifadesi, bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ya da -N(R⁶)S(O)₂- temsil eder; ya da Q ifadesi, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ve -N(R⁶)S(O)₂- arasından bağımsız bir şekilde opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış bir C₁₋₆ alkilen zincirini temsil eder;

Z ifadesi hidrojen, halojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ siklo alkil, aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği -Z¹-Z² ya da -Z¹-C(O)-Z²yi temsil eder;

Z¹ ifadesi, bir aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil ya da heteroaril grubu arasından türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder;

Z² ifadesi aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder;

R¹, R², R³ ve R⁴ ifadeleri, bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen, siyano, nitro, hidroksi, triflorometil, triflorometoksi, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c ya da -SO(NR^b)R^d temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, C₃₋₇ siklo alkil, C₄₋₇ sikloalkenil, C₃₋₇ siklo alkil(C₁₋₆) alkil, aril, aril(C₁₋₆) alkil, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil, C₄₋₉ heterobisiklo alkil, heteroaril, heteroaril(C₁₋₆) alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-aril-, heteroaril(C₃₋₇)heterosiklo alkil-, (C₃₋₇)siklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₄₋₇)sikloalkenil- heteroaril-, (C₄₋₉)bisiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C₄₋₉)heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder;

R⁵ ifadesi, hidrojen, C₁₋₆ alkil, -SO₂R^a, -COR^d, -CONR^bR^c, -SO₂NR^bR^c ya da -SO(NR^b)R^d temsil eder;

R⁶ ifadesi, hidrojen, C₁₋₆ alkil temsil eder;

R^{7a} ifadesi, hidrojen, C₁₋₆ alkil ya da triflorometil temsil eder; ve

R^{7b} ifadesi, hidrojen ya da C₁₋₆ alkil temsil eder; ya da

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte

alındığında, karbonil (C=O) temsil eder; ya da

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{3-7} siklo alkil ya da C_{3-7} heterosiklo alkil temsil eder;

5 R^a ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, heteroaril ya da heteroaril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder;

R^b ve R^c ifadeleri, bağımsız bir şekilde hidrojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, C_{3-7} siklo alkil(C_{1-6}) alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil, heteroaril ya da heteroaril(C_{1-6}) alkil temsil eder; ya da

R^b ve R^c ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu nitrojen atomu ile birlikte alındığında, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği azetidin-1-il, pirrolidin-1-il, okzazolidin-3-il, isokzazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, isotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, homopiperidin-1-il, homomorfolin-4-il ya da homopiperazin-1-il'i ifade eder;

R^d ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil ya da heteroaril temsil eder; ve

R^e ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder.

Mevcut buluş aynı zamanda terapide kullanılmasına yönelik, yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi, ya da 25 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını sağlar.

Yukarıda tarif edildiği gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvati, TNF α fonksiyonunun bir modölatörünün uygulandığı hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanılabilir.

30 Başka bir bakış açısında, mevcut buluş, inflamatuvar ya da otoimmün bozukluk, nörolojik ya da nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı ya da nosiseptif bir bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik bozukluk, bir oküler bozukluk ya da bir onkolojik bozukluğun tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerini ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul

edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını sağlar.

Yukarıdaki formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerindeki grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak ornatıldığı bildirildiğinde, bu grup ornatılmamış ya da bir ya da daha fazla ornatmalar ile ornatılmış olabilir. Tipik olarak, bu tür gruplar ornatılmamış olabilecek ya da bir ya da iki ornatmalar ile ornatılmış olabilecektir.

Tıpta kullanımına yönelik, formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerinin tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar olacaktır. Bununla birlikte, diğer tuzlar, buluşta kullanılan bileşiklerin ya da bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının hazırlanmasında faydalı olabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların seçiminin ve hazırlanmasının altında yatan standart ilkeler, örneğin, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002 sayılı belgede tarif edilmiştir. Bu buluşta kullanılan bileşiklerin uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, asit ilave tuzları içermekte olup burada, örneğin, bu buluşta kullanılan bileşiğin bir çözeltisinin, örneğin hidroklorik asit, sülfürik asit, metansülfonik asit, fümerik asit, maleik asit, süksinik asit, asetik asit, benzoik asit, sitrik asit, tartarik asit ya da fosforik asit gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir asit çözeltisi ile karıştırılmasıyla oluşturulabilir. Bundan başka, buluşta kullanılan bileşiklerin, bir asitik kısım taşıdığı yerde, örn. karboksi gibi, uygun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, alkali metal tuzları, örn. sodyum ya da potasyum tuzları; toprak alkali metal tuzları, örn. kalsiyum ya da magnezyum tuzları; amonyum tuzları; ve uygun organik ligandlarla oluşturulan tuzları, örn. kuaterner amonyum tuzları, ve meglumin tuzlarını içerir.

Mevcut buluş, yukarıdaki formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerinin solvatları kapsamı içerisine dahil edilir. Bu tür solvatlar, yaygın organik çözücüler ile oluşturulabilir, örn. benzen ya da toluen gibi hidrokarbon çözücüler; kloroform ya da diklorometan gibi klorlu çözücüler; metanol, etanol ya da izopropanol gibi alkolik çözücüler; dietil eter ya da tetrahidrofuran gibi eterik çözücüler; ya da etil asetat gibi ester çözücüler. Alternatif olarak, formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerinin solvatları, hidrat olacakları durumda su ile oluşturulabilir.

Yukarıda açıklanan bileşiklerin ko-kristalleri de aynı zamanda burada tartışılmaktadır. Teknik "ko-kristal" terimi, kristalli bir bileşik içerisinde nötr moleküler bileşenlerin belirli bir stokiometrik oranda mevcut olduğu durumu tanımlamak için kullanılır. Farmasötik ko-kristallerin hazırlanması, bir aktif farmasötik içerik maddesinin kristal formunda yapılmasında modifikasyonlara olanak sağlar, bu da fizikokimyasal özelliklerini, amaçlanan biyolojik aktivitesinden ödün vermeden değiştirebilir (bakınız Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012 sayılı belge). Aktif farmasötik içerik maddesi ile birlikte ko-kristalde mevcut bulunabilen tipik ko-kristal oluşturucu örnekleri, L-askorbik asit, sitrik asit, glutarik asit, üre ve nikotinamid içerir.

Yukarıdaki formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerinin ön ilaçları da aynı zamanda burada tartışılmaktadır. Genel olarak, bu tür ön ilaçlar, in vivo olarak istenen formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerine kolayca dönüştürülebilen formül (IIB-A), (IIB-B) ya da (IIB-C) bileşiklerinin fonksiyonel türevleri olacaktır. Uygun ön ilaç türevlerinin seçimine ve hazırlanmasına yönelik konvansiyonel prosedürler, örneğin, Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 sayılı belgede tarif edilmiştir.

Buluştaki kullanılan bileşikler üzerinde mevcut bulunabilen uygun alkil grupları, düz-dallanmış ve dallanmış C_{1-6} alkil gruplarını, örneğin C_{1-4} alkil gruplarını içerir. Tipik örnekler, metil ve etil gruplarını ve düz-dallanmış ya da dallanmış propil, bütül ve pentil gruplarını içermektedir.

Belirli alkil grupları, metil, etil, n-propil, isopropil, n-bütül, sek-bütül, isobütül, tert-bütül, 2,2-dimetilpropil ve 3-metilbütül içerir. " C_{1-6} alkoksi", " C_{1-6} alkiltio", " C_{1-6} alkilsülfonil" ve " C_{1-6} alkil amino" gibi türetilmiş ifadeler buna göre yorumlanmalıdır.

" C_{1-4} alkilen zinciri" ifadesi, 1 ila 4 karbon atomları içeren bir iki değerlikli düz ya da dallanmış alkilen zincirini ifade eder. Tipik örnekler, metilen, etilen, metilmetilen, etilmetilen ve dimetilmetilen'i içermektedir.

Uygun C_{2-6} alkenil grupları vinil ve alil'i içermektedir.

Uygun C_{2-6} alkinil grupları etinil, proparjil ve bütinil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle " C_{4-7} siklo alkil" terimi, bir doymuş monosiklik hidrokarbondan türetilmiş 3 ila 7 karbon atomlarının tek değerlikli gruplarını ifade eder ve bunların benzo-kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun C_{3-7} siklo alkil grupları siklopropil, siklobütül, benzosiklobütenil, siklopentil, indanil, sikloheksil ve sikloheptil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle " C_{4-7} sikloalkenil" terimi, kısmi olarak doymamış monosiklik hidrokarbondan türetilmiş 4 ila 7 karbon atomlarının tek değerlikli gruplarını ifade eder. Uygun C_{4-7} sikloalkenil grupları siklobütenil, siklopentenil, sikloheksenil ve sikloheptenil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle " C_{4-9} bisiklo alkil" terimi, doymuş bir bisiklik hidrokarbondan türetilmiş 4 ila 9 karbon atomlarının tek değerlikli gruplarını ifade eder. Tipik bisiklo alkil grupları bisiklo[3.1.0]heksanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "aril" terimi, bir tek aromatik halka ya da çoklu yoğunlaştırılmış aromatik halkalardan türetilmiş tek değerlikli karbosiklik aromatik gruplarını ifade eder. Uygun aril grupları fenil ve naftil'i içermektedir, tercihen de fenil.

Uygun aril(C_{1-6}) alkil grupları benzil, feniletil, fenilpropil ve naftilmetil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle " C_{3-7} heterosiklo alkil" terimi, 3 ila 7 karbon atomlarını ve oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen en az bir heteroatomu içeren doymuş monosiklik

halkaları ifade eder ve bunların benzo-kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun heterosiklo alkil grupları okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidropiranil, kromanil, tetrahidro- tiopiranil, piperidinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-
 5 tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalinil, hekzahidro-
 [1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azeapanil, okzazeapanil, diazeapanil, tiadiazepanil ve azokanil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "C₃₋₇ heterosikloalkenil" terimi, 3 ila 7 karbon atomlarını ve oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen en az bir heteroatomu içeren mono doymamış ya
 10 da poli doymamış monosiklik halkaları ifade eder ve bunların benzo-kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun heterosikloalkenil grupları tiazolinil, isotiazolinil, imidazolinil, dihidropiranil, dihidrotiopiranil ve 1,2,3,6-tetrahidropiridinil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "C₄₋₉ heterobisiklo alkil" terimi, C₄₋₉ bisiklo alkil'e karşılık gelmekte olup içerisinde karbon atomlarının biri ya da daha fazlası, oksijen, sülfür ve nitrojen
 15 arasından seçilen bir ya da daha fazla heteroatom ile yer değiştirmiştir. Tipik heterobisiklo alkil grupları 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 6-azabisiklo[3.2.0]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, kinoklidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo-[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-
 20 diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo [3.2.2]nonanil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1]nonanil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "C₄₋₉ spiroheterosiklo alkil" terimi, 4 ila 9 karbon atomlarını ve oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen en az bir heteroatomu içeren doymuş bisiklik halka sistemini ifade etmekte olup burada iki halka, bir ortak atom ile bağlanmaktadır. Uygun
 25 spiroheterosiklo alkil grupları 5-azaspiro[2.3]hekzanil, 5-azaspiro[2.4]-heptanil, 2-azaspiro[3.3]heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]-oktanil, 2-okza-6-azaspiro[3.5]nonanil, 7-okza-2-azaspiro[3.5]nonanil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanil ve 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil'i içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "heteroaril" terimi, bir tek halka ya da çoklu yoğunlaştırılmış
 30 halkalardan türetilmiş en az 5 atomları içeren tek değerlikli aromatik gruplarını ifade etmekte olup içerisinde bir ya da daha fazla karbon atomları, oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen bir ya da daha fazla heteroatomlar ile yer değiştirmiştir. Uygun heteroaril grupları furil, benzofuril, dibenzofuril, tienil, benzotienil, tieno[2,3-c]pirazolil, tieno[3,4-b][1,4]diokzinil, dibenzotienil, pirrolil, indolil, pirrolo[2,3-b]piridinil, pirrolo[3,2-c]piridinil, pirrolo[3,4-b]piridinil,
 35 pirazolil, pirazolo[1,5-a]piridinil, pirazolo[3,4-d]pirimidinil, indazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil,

okzazolil, benzokzazolil, isokzazolil, tiazolil, benzotiazolil, isotiazolil, imidazolil, benzimidazolil, imidazo[2,1-b]tiazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[4,5-b]piridinil, purinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, imidazo[1,2-a]pirazinil, okzadiazolil, tiadiazolil, triazolil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidinil, benzotriazolil, tetrazolil, piridinil, kinolinil, isokinolinil, naftiridinil, piridazinil, sinolinil, fitalazinil, pirimidinil, kinazolinil, pirazinil, kinokzalinil, pteridinil, triazinil ve kromenil gruplarını içermektedir.

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "halojen" terimi, florin, klorin, bromin ve iyodin atoms, tipik olarak florin, klorin ya da bromin'i içermesi amaçlanmıştır.

Bunun içinde açıklanan bileşiklerinin bir ya da daha fazla asimetric merkeze sahip olması durumunda, buna göre enantiomerler olarak mevcut bulunabilirler. Buluşta kullanılan bileşiklerin iki ya da daha fazla asimetric merkeze sahip olması durumunda, bunlar ilave olarak diastereomerler olarak da mevcut bulunabilirler. Buluşun, tüm bu tür enantiyomerlerin ve diastereomerlerin kullanımına uzanması ve rasematlar dahil olmak üzere herhangi bir oranda bunların karışımları için anlaşılması gerekmektedir. Formül (IA), (IB) ya da (IC) ve bundan sonra gösterilen formüllerin, aksi belirtilmedikçe ya da gösterilmedikçe, bütün bireysel stereoizomerleri ve bunların olası tüm karışımlarını temsil etmesi amaçlanmaktadır. Buna ilaveten, formül (IA), (IB) ya da (IC) bileşikleri, totomerler olarak, örneğin keto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) totomerler ya da amid ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ hidroksiimin ($\text{N}=\text{COH}$) totomerler olarak mevcut olabilir. Formül (IA), (IB) ya da (IC) ve bundan sonra gösterilen formüllerin, aksi belirtilmedikçe ya da gösterilmediği sürece, tüm bireysel totomerleri ve bunların olası tüm karışımlarını temsil etmesi amaçlanmıştır.

Formül (IA), (IB) ya da (IC)'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir atomun, en bol izotop(lar)ın tercih edildiği ile birlikte doğal olarak oluşan kendi izotoplarının gerçekte herhangi birinin formunda mevcut olabileceği anlaşılmalıdır. Bu nedenle, örnek yoluyla, formül (IA), (IB) ya da (IC)'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir hidrojen atomu, bir ^1H , ^2H (döteryum) ya da ^3H (trityum) atomu olarak, tercihen ^1H olarak mevcut olabilir. Benzer bir şekilde örnek yoluyla, formül (IA), (IB) ya da (IC)'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir karbon atomu, bir ^{12}C , ^{13}C ya da ^{14}C atomu olarak, tercihen ^{12}C olarak mevcut olabilir.

Aynı zamanda bunun içinde açıklanan yukarıda gösterilen formül (IA), (IB) ya da (IC)'e ait bir bileşiği ya da bunların N-oksitleri, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvati, ya da bunların bir glukuronid türevidir, ya da bunların ko-kristalleri olup, içerisinde

Q ifadesi $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ya da $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 'yi temsil eder; ya da Q ifadesi, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ya da $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 'yi temsil eder; ya da Q ifadesi, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ya da $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 'yi temsil eder; ya da Q ifadesi, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ya da $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 'yi temsil eder.

$S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ ve $-N(R^6)S(O)_2-$ arasından bağımsız bir şekilde seçilen opsiyonel olarak bir, iki ya da üç heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış C_{1-6} alkilen zincirini temsil eder;

5 Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{3-7} siklo alkil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği $-Z^1-Z^2$ ya da $-Z^1-C(O)-Z^2$ 'yi temsil eder; ve

A, B, D, Y, R^1 , R^6 , Z^1 ve Z^2 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

10 Başka bir bakış açısında, mevcut buluş, yukarıda gösterildiği gibi formül (IA), (IB) ya da (IC)'ye ait bir bileşiği ya da bunların N-oksitlerini, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ya da bunların solvatını, ya da bunların bir glukuronid türevini, ya da bunların ko-kristalleri sağlamakta olup, içerisinde

15 R^1 ifadesi halojen ya da siyano'yu temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-7} siklo alkil, C_{4-7} sikloalkenil, C_{3-7} siklo alkil(C_{1-6}) alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, C_{4-9} heterobisiklo alkil, heteroaril, heteroaril(C_{1-6}) alkil, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril(C_{3-7})heterosiklo alkil-, (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})siklo alkil-(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{4-7})sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo

20 alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder; ve

A, B, D, Y, Q ve Z ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bunun içinde açıklanan formül (IA), (IB) ya da (IC)'e ait bir bileşiğin ayrıca uygulamaları ve bakış açıları aşağıda belirtilmiştir. Bir uygulamada, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder. Bir başka

25 uygulamada, A ifadesi N'yi temsil eder.

Bir uygulamada, B ifadesi $C-R^3$ 'ü temsil eder. Bir başka uygulamada, B ifadesi N'yi temsil eder.

Bir uygulamada, D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder. Bir başka uygulamada, D ifadesi N'yi temsil eder.

30 Bir birinci uygulamada, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder, B ifadesi $C-R^3$ 'ü temsil eder ve D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder.

Bir ikinci uygulamada, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder, B ifadesi $C-R^3$ 'yi temsil eder ve D ifadesi N'yi temsil eder.

Bir üçüncü uygulamada, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder, B ifadesi N'yi temsil eder ve D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder.

Bir dördüncü uygulamada, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder, B ifadesi N'yi temsil eder ve D ifadesi N'yi temsil eder.

- 5 Bir beşinci uygulamada, A ifadesi N'yi temsil eder, B ifadesi $C-R^3$ 'ü temsil eder ve D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder.

Bir altıncı uygulamada, A ifadesi N'yi temsil eder, B ifadesi $C-R^3$ 'ü temsil eder ve D ifadesi N'yi temsil eder.

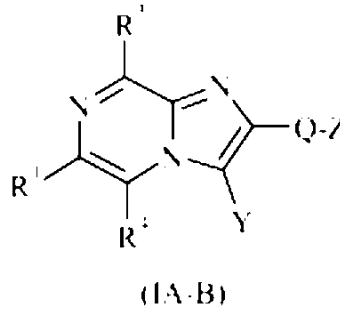
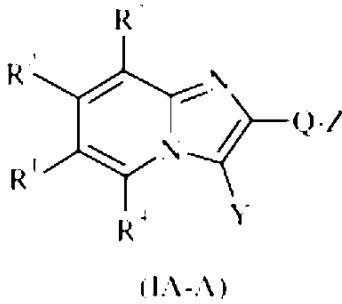
- 10 Bir yedinci uygulamada, A ifadesi N'yi temsil eder, B ifadesi N'yi temsil eder ve D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder.

Bir sekizinci uygulamada, A ifadesi N'yi temsil eder, B ifadesi N'yi temsil eder ve D ifadesi N'yi temsil eder.

- 15 Uygun bir şekilde, A ifadesi $C-R^2$ 'yi temsil eder, ve B ve D ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir; ya da A ifadesi N'yi temsil eder, B ifadesi $C-R^3$ temsil eder ve D ifadesi yukarıda tarif edildiği gibidir.

Uygun bir şekilde, A ifadesi $C-R^2$ 'yi ya da N'i temsil eder, B ifadeleri $C-R^3$ 'ü temsil eder ve D ifadesi $C-R^4$ 'ü temsil eder.

Mevcut buluşa göre bileşiklerin belirli alt-sınıfları, formül (IA-A) ve (IA-B)'ye ait bileşikler içerir:



20

içerisinde Y, Q, Z, R^1 , R^2 , R^3 ve R^4 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bunun içinde açıklanan formül (IA-A) ve (IA-B)'e ait bir bileşiklerin ayrıca uygulamaları ve bakış açıları aşağıda belirtilmiştir.

- 25 Bir birinci uygulamada, mevcut buluş yukarıda tanımlandığı gibi formül (IA-A)'ya ait bir bileşiği sağlamaktadır.

Bir ikinci uygulamada, mevcut buluş yukarıda tanımlandığı gibi formül (IA-B)'ya ait bir bileşiği sağlamaktadır.

Uygun bir şekilde, E ifadesi -O- ya da -N(R⁵)-i temsil eder.

Bir birinci uygulamada, E ifadesi -O-'ni temsil eder. Bir ikinci uygulamada, E ifadesi -S-'yi temsil eder. Bir üçüncü uygulamada, E ifadesi -S(O)-'ni temsil eder. Bir dördüncü uygulamada, E ifadesi -S(O)₂-yi temsil eder. Bir beşinci uygulamada, E ifadesi -S(O)(NR⁵)-i temsil eder. Bir altıncı uygulamada, E ifadesi -N(R⁵)-i temsil eder.

Buluşa ait bileşiklerde, G kısmı, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasının artığını ya da yukarıda tanımlandığı gibi opsiyonel olarak ornatılmış beş-üyelili ya da altı üyelili heteroaromatik halkasının artığını temsil ettiği gibi tanımlanmıştır. Bundan, G değişkeninin, G içerikli halkanın kaynaştığı beş üyelili halkanın iki karbon atomu ile birlikte alındığında, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasını ya da yukarıda tanımlandığı gibi opsiyonel olarak ornatılmış beş-üyelili ya da altı üyelili heteroaromatik halkasını temsil eder.

Bir birinci uygulamada, buluşa ait bileşiklerdeki G kısmı, opsiyonel olarak ornatılmış bir benzen halkasının artığını temsil eder.

Bir ikinci uygulamada, buluşa ait bileşiklerdeki G kısmı, furil, tienil, pirrolil, pirazolil, okzazolil, isokzazolil, tiazolil, isotiazolil, imidazolil, okzadiazolil, tiadiazolil, triazolil ve tetrazolil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir beş-üyelili heteroaromatik halkasının artığını temsil eder.

Bir üçüncü uygulamada, buluşa ait bileşiklerdeki G kısmı, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil ve triazinil arasından seçilen opsiyonel olarak ornatılmış bir altı-üyelili heteroaromatik halkasının artığını temsil eder.

G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka, ornatılmamıştır ya da mümkün olduğu yerde, bir ya da daha fazla ornatıklar ile, tipik olarak bir ya da iki ornatıklar ile ornatılmış olabilir. Bir uygulamada, bu halka ornatılmamıştır. Bir başka uygulamada, bu halka mono ornatılmıştır. Ayrıca bir uygulamada, bu halka di ornatılmıştır.

G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka üzerindeki opsiyonel ornatıkların tipik örnekleri, C₁₋₆ alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, diflorometoksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₂₋₆ alkilkarbonil, amino, C₁₋₆ alkil amino ve di(C₁₋₆) alkil amino içerir.

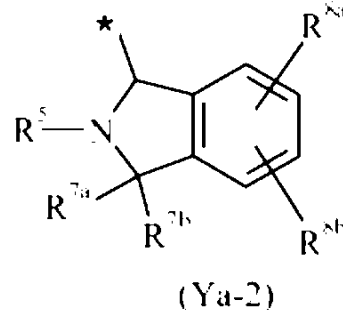
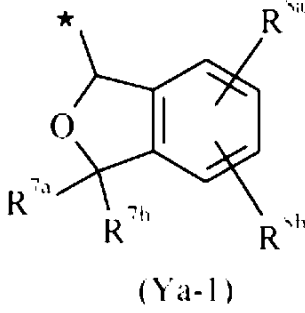
G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka üzerindeki opsiyonel ornatıkların örnek teşkil eden örnekleri C₁₋₆ alkoksi içerir.

G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka üzerindeki belirli ornatıkların tipik örnekleri, metil, floro, kloro, bromo, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, diflorometoksi,

metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, asetil, amino, metil amino ve dimetil amino içerir.

G kısmının artık olduğu aromatik ya da heteroaromatik halka üzerindeki belirli ornatıkların örnek teşkil eden örnekleri, metoksi içerir.

Y ifadesinin uygun değerleri, formül (Ya-1) ve (Ya-2)'ye ait grupları içerir:



5

içerisinde

yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma noktasını temsil eder;

R^{8a} ve R^{8b} ifadeleri bağımsız bir şekilde C₁₋₆ alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, diflorometoksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₂₋₆ alkilkarbonil, amino, C₁₋₆ alkil amino ya da di(C₁₋₆) alkil amino temsil eder; ve

10

R⁵, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Uygun bir şekilde, R^{8a} ve R^{8b} ifadeleri bağımsız bir şekilde metil, floro, kloro, bromo, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, diflorometoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, asetil, amino, metil amino ve dimetil amino temsil eder.

15

R^{8a} ifadesinin tipik değerleri hidrojen ve C₁₋₆ alkoksi.

Bir birinci uygulamada, R^{8a} ifadesi hidrojen'i temsil eder. Bir ikinci uygulamada, R^{8a} ifadesi C₁₋₆ alkoksi'yi temsil eder, özellikle de metoksi.

Tipik olarak, R^{8a} ifadesi hidrojen ya da metoksi'yi temsil eder.

Belirli bir uygulamada, R^{8b} ifadesi hidrojen'i temsil eder.

20

Açıklama ile uygun bileşiklerin, opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış alkilen zincirini içerdiği yerde, bunların tipik değerleri, burada herhangi zincirlerin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metilen (-CH₂-), (metil)metilen, etilen (-CH₂CH₂-), (etil)metilen, (dimetil)metilen, (metil)etilen, propilen (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metilen ve (dimetil)etilen içerir. Uygun bir şekilde, bu tür zincirler ornatılmamış, mono ornatılmış ya da di

25

ornatılmıştır. Tipik olarak, bu tür zincirler mono ornatılmış ya da di ornatılmıştır. Bir uygulamada, bu tür zincirler ornatılmamıştır. Bir başka uygulamada, bu tür zincirler mono

ornatılmıştır. Ayrıca bir uygulamada, bu tür zincirler de ornatılmıştır.

Açıklama ile uygun bir bileşikte mevcut olabilen alkilen üzerinde tipik ornatıkların örnekleri, halojen, siyano, triflorometil, oxo, hidroksi, C₁₋₆ alkoksi, karboksi(C₁₋₆)alkoksi, triflorometoksi, amino, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino, karboksi, 5 benziloksikarbonil, tetrazolil, aminokarbonil, C₁₋₆ alkil aminokarbonil ve di(C₁₋₆) alkil aminokarbonil içerir.

Açıklama ile uygun bir bileşikte mevcut olabilen alkilen üzerinde uygun ornatıkların spesifik örnekleri, floro, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, karboksimetoksi, amino, asetil amino, karboksi, benziloksikarbonil ve tetrazolil içerir.

10 Bunun içinde açıklanan bileşiklerin ayrıca uygulamaları aşağıda belirtilmiştir.

Bir birinci uygulamada, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder, dolayısıyla Z tamsayısı, imidazol ya da pirazol halkasına doğrudan bağlanır.

Bir ikinci uygulamada, Q ifadesi -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ya da -N(R⁶)S(O)₂- temsil eder. Bu uygulamaya ait 15 bir birinci bakış açısında, Q ifadesi -O- temsil eder. Bu uygulamaya ait bir ikinci bakış açısında, Q ifadesi -S- temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, Q ifadesi -S(O)- temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, Q ifadesi -S(O)₂ temsil eder-. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, Q ifadesi -S(O)(NR⁶)- temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, Q ifadesi -N(R⁶)- temsil eder. 20 Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, Q ifadesi -C(O)N(R⁶)- temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, Q ifadesi, -N(R⁶)C(O)- temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, Q ifadesi N(R⁶)S(O)₂- temsil eder.

Bir üçüncü uygulamada, Q ifadesi, bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ve -N(R⁶)S(O)₂- arasından 25 seçilen opsiyonel olarak bir, iki ya da üç heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C₁₋₆ alkilen zincirini temsil eder. Bu uygulamaya ait bir birinci bakış açısında, Q ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C₁₋₆ alkilen zincirini temsil eder. Bu uygulamaya ait bir ikinci bakış açısında, Q ifadesi, bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ve -N(R⁶)S(O)₂- arasından seçilen opsiyonel olarak bir 30 heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C₁₋₆ alkilen zincirini temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, Q ifadesi, bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NR⁶)-, -N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -N(R⁶)C(O)-, -S(O)₂N(R⁶)- ve -N(R⁶)S(O)₂- arasından seçilen iki heteroatom-içerikli 35 bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C₁₋₆ alkilen

zincirini temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, Q ifadesi, bağımsız bir şekilde $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NR^6)-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-N(R^6)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^6)-$ ve $-N(R^6)S(O)_2-$ arasından seçilen üç heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C_{1-6} alkilen zincirini temsil eder. Bu

5 uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, Q ifadesi, bağımsız bir şekilde $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$ ve $-N(R^6)C(O)-$ arasından seçilen bir, iki ya da üç heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C_{1-6} alkilen zincirini temsil eder.

Tipik olarak, Q ifadesi, bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi, $-S(O)-$ ya da $-S(O)_2-$ temsil eder; ya da Q ifadesi, bağımsız bir şekilde $-O-$, $-S-$, $-N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, ve $-N(R^6)C(O)-$ arasından seçilen bir ya da iki heteroatom-içerikli bağlantıları içeren opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış C_{1-6} alkilen zincirini temsil eder.

10

Q ifadesi ile temsil edilen bağlantı üzerinde tipik ornatıklara ait seçilmiş örnekler, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi ve amino içermektedir.

15 Q ifadesi ile temsil edilen bağlantı üzerinde tipik ornatıklara ait spesifik örnekler, floro, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi ve amino içermektedir.

Uygun bir şekilde, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ ya da $-N(R^6)-$ temsil eder; ya da Q ifadesi, $-CH_2-$, $-CH(F)-$, $-CF_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OH)CF_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-C(CH_3)_2O-$, $-CH(CH_2CH_3)O-$, $-CH(CF_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-CH_2N(R^6)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2OCH(F)-$, $-CH_2OCF_2-$, $-CH_2OCH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)OCH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2S(O)CH_2-$, $-CH_2S(O)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^6)-$, $-CH_2N(R^6)CH_2-$, $-CH_2N(R^6)C(O)-$, $-CH_2CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2N(R^6)C(O)-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CF_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2OCH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OC(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2OCH_2CH_2O-$, $-CH_2OCH_2C(O)N(R^6)-$ ya da $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2-$ temsil eder.

20

25

Uygun bir şekilde, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi $-CH_2-$, $-CH(CN)-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OCH_3)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2N(R^6)-$ ya da $-CH_2OCH_2-$ yi temsil eder.

30 Daha uygun bir şekilde, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi $-CH_2-$ ya da $-CH_2O-$ ni temsil eder.

Genel olarak, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi $-CH_2-$ yi temsil eder.

Q ifadesinin belirli değerleri $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$ ve $-CH_2OCH_2-$ temsil eder.

Bir birinci uygulamada, Q ifadesi $-CH_2-$ yi temsil eder. Bir ikinci uygulamada, Q ifadesi -

CH(OH)-'yi temsil eder. Bir üçüncü uygulamada, Q ifadesi -CH₂O-'ni temsil eder. Bir dördüncü uygulamada, Q ifadesi -CH₂S-'ü temsil eder. Bir beşinci uygulamada, Q ifadesi -CH₂OCH₂-'yi temsil eder.

Bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder.

- 5 Başka bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'den başkadır.

Seçilmiş bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, C₃₋₇ siklo alkil, aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla

- 10 ornatıklar ile ornatılabildiği -Z¹-Z² ya da -Z¹-C(O)-Z²'yi temsil eder.

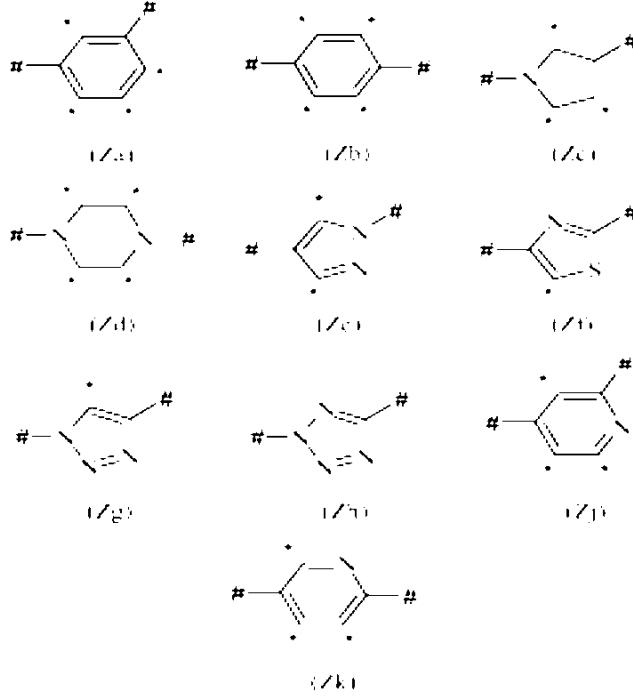
Uygun bir şekilde, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği -Z¹-Z²'yi temsil eder.

- 15 Uygun bir şekilde, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil temsil eder.

Tipik olarak, Z ifadesi hidrojen, floro ya da triflorometil'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği

- 20 metil, etil, n-propil, isopropil, n-bütil, sek-bütil, isobütil, tert-bütil, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, fenil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, indolinil, tetrahidropiranil, piperidinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, morfolinil, azokanil, tiazolinil, furil, tienil, pirazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, benzokzazolil, isokzazolil, tiazolil, benzotiazolil, imidazolil, benzimidazolil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil, tetrazolil, piridinil, kinolinil, isokinolinil, fitalazinil, pirimidinil ya
25 da pirazinil'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği -Z¹-Z² ya da -Z¹-C(O)-Z²'yi temsil eder.

Z¹ kısmı, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bir aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil ya da heteroaril grubundan türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder. Tipik olarak, Z¹ kısmı, burada grupların herhangi birisinin
30 opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bir fenil, pirrolidinil, piperazinil, pirazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil ya da piridinil grubundan türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder. Z¹ kısmının tipik değerleri, (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) ve (Zk) formüllerinin gruplarını içermektedir:



içerisinde

sembolleri, molekülün kalanına Z^1 kısmının bağlantı noktalarını temsil eder; ve

- 5 Yıldız işareti (*), opsiyonel ornatıkların bağlantı alanını temsil eder.

Z^1 kısmının belirli değerleri, yukarıda belirtildiği gibi (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) ve (Zj) formüllerinin gruplarını içermektedir.

- 10 Z^2 kısmı, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder. Tipik olarak, Z^2 ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil, pirrolidinil, okzazolidinil, imidazolidinil, morfolinil, imidazolinil, tiazolil, imidazolil, tetrazolil ya da piridinil'i temsil eder.

- 15 Z, Z^1 ya da Z^2 kısmı üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıkların örnekleri, halojen, siyano, nitro, C_{1-6} alkil, triflorometil, okzo, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-3} alkilendioksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkil amino, di(C_{1-6}) alkil amino, di(C_{1-6}) alkil amino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkilkarbonil amino, C_{1-6} alkilsülfonil amino, formil, C_{2-6} alkilkarbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksikarbonil, aminokarbonil, C_{1-6} alkil aminokarbonil, di(C_{1-6}) alkil aminokarbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkil aminosülfonil, di(C_{1-6}) alkil aminosülfonil, aminokarbonil amino ve
20 hidrazinokarbonil arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları

içermektedir.

Z, Z¹ ya da Z² kısmı üzerinde belirli ornatıklara ait örnekler, floro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, etil, isopropil, triflorometil, okzo, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metilendioksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, amino, metil amino, tert-bütil amino, dimetil amino, dimetil aminometil, dimetil aminoetil, asetil amino, metilsülfonil amino, formil, asetil, karboksi, metoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, aminokarbonil, metil aminokarbonil, dimetil aminokarbonil, aminosülfonil, metil aminosülfonil, dimetil aminosülfonil, aminokarbonil amino ve hidrazinokarbonil'i içermektedir.

Z² ifadesinin tipik değerleri, fenil, hidroksifenil, okzopirrolidinil, diokzopirrolidinil, (hidroksi)(okzo)pirrolidinil, (amino)(okzo)pirrolidinil, (okzo)okzazolidinil, okzoimidazolidinil, morfolinil, imidazolinil, metiltiazolil, formiltiazolil, imidazolil, tetrazolil ve piridinil'i içermektedir.

Z² ifadesinin seçilen değerleri, okzopirrolidinil ve (okzo)okzazolidinil içermektedir. Bir uygulamada, Z² ifadesi okzopirrolidinil'i temsil eder. Başka bir uygulamada, Z² ifadesi (okzo)okzazolidinil'i temsil eder.

Z ifadesinin tipik değerleri, hidrojen, floro, triflorometil, metil, etil, n-propil, isopropil, isobütil, tert-bütil, siklopropil, siklopentil, sikloheksil, okzosikloheksil, fenil, bromofenil, siyanofenil, nitrofenil, metoksifenil, diflorometoksifenil, triflorometoksifenil, metilendioksifenil, metilsülfonilfenil, dimetil aminofenil, asetil aminofenil, metilsülfonil aminofenil, karboksifenil, aminokarbonilfenil, metil aminokarbonilfenil, dimetil aminokarbonilfenil, aminokarbonil aminofenil, tetrahidrofuranil, okzopirrolidinil, dimetil aminopirrolidinil, tert-bütoksikarbonilpirrolidinil, indolinil, tetrahidropiranil, piperidinil, etil piperidinil, tert-bütoksikarbonil piperidinil, aminokarbonil piperidinil, 2-okzo-3,4-dihidrokinolinil, morfolinil, azokanil, okzotiazolinil, furil, hidroksimetilfuril, tienil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, benzokzazolil, metilisokzazolil, dimetilisokzazolil, metiltiazolil, aminotiazolil, benzotiazolil, metilbenzotiazolil, aminobenzotiazolil, imidazolil, metilimidazolil, metilbenzimidazolil, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil, dimetil aminoetiltetrazolil, piridinil, floropiridinil, kloropiridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, triflorometilpiridinil, okzopiridinil, metoksiipridinil, metilsülfonilpiridinil, dimetil aminometilpiridinil, asetil aminopiridinil, karboksipiridinil, metoksikarbonilpiridinil, aminokarbonilpiridinil, (aminokarbonil)(floro)piridinil, metil aminokarbonilpiridinil, dimetil aminokarbonilpiridinil, hidrazinokarbonilpiridinil, kinolinil, isokinolinil, (metil)(okzo)fitalazinil, pirimidinil, pirazinil, okzopirrolidinilfenil, diokzopirrolidinilfenil, (hidroksi)(okzo)pirrolidinilfenil, (amino)(okzo)pirrolidinilfenil, (okzo)okzazolidinilfenil, okzoimidazolidinilfenil, imidazolinilfenil, metiltiazolilfenil, formiltiazolilfenil, imidazolilfenil, tetrazolilfenil, fenilpirrolidinil, hidroksifenilpiperazinil, (metil)(fenil)pirazolil, okzoimidazolidiniltiazolil, hidroksifeniltiazolil,

morfoliniltetrazolil, okzopirrolidinilpiridinil, (okzo)okzazolidinilpiridinil, okzoimidazolidinilpiridinil, piridiniltiazolil, piridiniltetrazolil ve morfolinilkarbonilfenil'i içermektedir.

Z ifadesinin belirli değerleri hidrojen, metil, metilsülfonilfenil, piridinil, metilsülfonilpiridinil, okzopirrolidinilfenil, (hidroksi)(okzo)pirrolidinilfenil ve (okzo)okzazolidinilfenil'i içermektedir. Birinci bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, Z ifadesi metil'i temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, Z ifadesi metilsülfonilfenil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Z ifadesi 3-(metilsülfonil)fenil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Z ifadesi 4-(metilsülfonil)fenil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, Z ifadesi piridinil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Z ifadesi piridin-4-il'i temsil eder. Beşinci bir uygulamada, Z ifadesi okzopirrolidinilfenil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Z ifadesi 3-(2-okzo-pirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Altıncı bir uygulamada, Z ifadesi (hidroksi)(okzo)pirrolidinilfenil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Z ifadesi 3-(3-hidroksi-2-okzopirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Z ifadesi 3-(4-hidroksi-2-okzo-pirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, Z ifadesi (okzo)okzazolidinilfenil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Z ifadesi 3-(2-okzo-okzazolidinil-3-il)fenil'i temsil eder. Sekizinci bir uygulamada, Z ifadesi metilsülfonilpiridinil'i temsil eder.

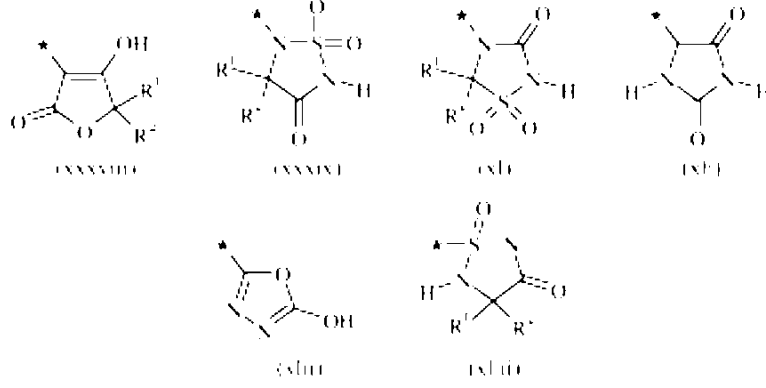
Seçilen Z ifadesine ait uygun değerler hidrojen ve metil'i içermektedir.

Uygun bir şekilde, R¹, R², R³ ve R⁴ ifadeleri, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bağımsız bir şekilde hidrojen, halojen, siyano, triflorometil ya da -CO₂R^d; ya da C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkinil, aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil, heteroaril, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-aril-, heteroaril- (C₃₋₇)heterosiklo alkil-, (C₃₋₇)siklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₄₋₇)sikloalkenil-heteroaril-, (C₄₋₉)bisiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C₄₋₉)heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

R¹, R², R³ ya da R⁴ ifadeleri üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara air örnekler, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, siyano(C₁₋₆) alkil, nitro, nitro(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, C₂₋₆ alkenil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₃ alkilendioksi, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfonil, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, okzo, amino, amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, hidroksi(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkoksi amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, [(C₁₋₆)alkoksi](hidroksi)(C₁₋₆) alkil amino, [(C₁₋₆) alkiltio](hidroksi)-(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino,

di(C₁₋₆) alkil amino- (C₁₋₆) alkil amino, N-[di(C₁₋₆) alkil amino(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, hidroksi(C₁₋₆) alkil(C₃₋₇)siklo alkil amino, (hidroksi)[(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil] amino, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, okzo(C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆) alkilheteroaril amino, heteroaril(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆) alkilheteroaril(C₁₋₆) alkil amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₂₋₆) alkilkarbonil] amino, (C₂₋₆) alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₃₋₆ alkenilkarbonil amino, bis[(C₃₋₆)alkenilkarbonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₃₋₇)siklo alkilkarbonil] amino, C₂₋₆ alkoksikarbonil amino, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkil aminokarbonil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, bis[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, (C₃₋₇)siklo alkilkarbonil, fenilkarbonil, (C₂₋₆) alkilkarboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, morfolinil(C₁₋₆)alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonilmetilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım Ω , -(C₁₋₆) alkil- Ω , aminokarbonil, C₁₋₆ alkil aminokarbonil, hidroksi(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, di(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, aminokarbonil(C₁₋₆) alkil, aminosülfonil, di(C₁₋₆) alkil aminosülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfoksiminil ve [(C₁₋₆) alkil][N-(C₁₋₆) alkil]-sülfoksiminil arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

“Karboksilik asit izosteri ya da ön ilaç kısmı” ifadesi ile, yapısal olarak bir karboksilik asit grubundan farklı herhangi bir fonksiyonel grup anlamına gelmekte olup biyolojik bir sistem tarafından bir karboksilik asit kısmına benzer ve böylece taklit edebilecek şekilde tanınacak, bir biyolojik sistem tarafından in vivo olarak bir karboksilik asit kısmına kolayca dönüştürülebilir. Bazı yaygın karboksilik asit izosterlerinin bir özeti J. Med. Chern., 2011, **54**, 2529-2591 sayılı belgede N.A. Meanwell tarafından (bakınız, özellikle Şekiller 25 ve 26) sunulmaktadır. Alternatif bir karboksilik asit izostere, N Pemberton ve diğ. ACS Med. Chern. Lett., 2012, **3**, 574-578 sayılı belge ile tarif edilmiştir. Uygun karboksilik asit izostere ya da Ω ile temsil edilen ön ilaç kısımlarının tipik örnekleri, (i) ila (xlili) formülünün fonksiyonel gruplarını içerir:



içerisinde

Yıldız işareti (*), molekülün geri kalanına bağlanma alanını temsil eder;

n ifadesi sıfır, 1 ya da 2 olmaktadır;

5 X ifadesi oksijen ya da sülfür'ü temsil eder;

R^f ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil ya da -CH₂CH(OH)CH₂OH'yi temsil eder;

R^g ifadesi C₁₋₆ alkil, triflorometil, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ ya da CF₂CF₃'ü temsil eder;

R^h ifadesi hidrojen, siyano ya da -CO₂R^d'yi temsil etmekte olup burada R^d ifadesi yukarıda tarif edildiği gibidir; ve

10 R^j ifadesi hidrojen ya da halojen'i temsil eder.

Bir uygulamada, n ifadesi sıfır olmaktadır. Başka bir uygulamada, n ifadesi bir olmaktadır. Ayrıca bir uygulamada, n ifadesi 2 olmaktadır.

Bir uygulamada, X ifadesi oksijen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, X ifadesi sülfür'ü temsil eder.

15 Bir uygulamada, R^f ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^f ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^f ifadesi -CH₂CH(OH)CH₂OH olmaktadır.

Bir uygulamada, R^g ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Başka bir uygulamada, R^g ifadesi triflorometil, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃ ya da -CF₂CF₃'ü temsil eder.

20 Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^g ifadesi triflorometil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^g ifadesi -CH₂CH₂F'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^g ifadesi -CH₂CHF₂'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^g ifadesi -CH₂CF₃'ü temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^g ifadesi -CF₂CF₃'ü temsil eder.

Bir uygulamada, R^h hidrojen olmaktadır. Başka bir uygulamada, R^h ifadesi siyano'yu temsil eder. Ayrıca bir uygulamada, R^h ifadesi $-CO_2R^d$ 'yi temsil eder, özellikle de metoksikarbonil.

Bir uygulamada, R^j ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^j ifadesi halojen, özellikle de kloro'yu temsil eder.

- 5 Seçilmiş bir uygulamada, Ω ifadesi, tetrazolil'i temsil eder, özellikle yukarıda belirtildiği gibi (xxiv) ya da (xxv) formülün bir C-bağlı tetrazolil kısmını, özellikle de yukarıda belirtildiği gibi (xxiv) formülün bir grubunu temsil eder.

Başka bir uygulamada, Ω ifadesi, C_{1-6} alkilsülfonil aminokarbonil'i temsil eder, yani yukarıda belirtildiği gibi (iii) formülünün bir kısmını temsil eder içerisinde R^9 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder.

Başka bir uygulamada, Ω ifadesi C_{1-6} alkil aminosülfonil'i temsil eder, yani yukarıda belirtildiği gibi (x) formülünün bir kısmını temsil eder içerisinde R^9 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder.

Ayrıca bir uygulamada, Ω ifadesi (C_{1-6}) alkilkarbonil aminosülfonil'i temsil eder, yani yukarıda belirtildiği gibi (v) formülünün bir kısmını temsil eder içerisinde R^9 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder.

R^1 , R^2 , R^3 ya da R^4 ifadeleri üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, C_{1-6} alkil, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, okzo, karboksi ve C_{2-6} alkoksikarbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

- 20 R^1 , R^2 , R^3 ya da R^4 ifadeleri üzerinde belirli ornatıklara ait örnekler, floro, kloro, bromo, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobütil, tert-bütil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metilendioksi, etilendioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metil amino, etil amino, dimetil amino, hidroksietil amino, hidroksipropil amino, (hidroksi)(metil)propil amino, metoksi amino, metoksi etil amino, (hidroksi)(metoksi)(metil)propil amino, (hidroksi)(metiltio)bütil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, dimetil aminoetil amino, (dimetil amino)(metil)propil amino, N-(dimetil aminoetil)-N-(hidroksietil) amino, hidroksimetilsiklopentil amino, hidroksisiklobütilmetil amino, (siklopropil)(hidroksi)propil amino, morfoliniletil amino, okzopirrolidinilmetil amino, etilokzadiazolil amino, metiltiadiazolil amino, tiazolilmetil amino, tiazoliletil amino, pirimidinilmetil amino, metilpirazolil- metil amino, asetil amino, N-(asetil)-N-metil amino, N-isopropilkarbonil-N-metil amino, asetil aminometil, etenilkarbonil amino, bis(etenilkarbonil) amino, N-siklopropilkarbonil-N-metil amino, metoksikarbonil amino, etoksikarbonil amino,

tert-bütoksikarbonil amino, metoksikarboniletil amino, etil aminokarbonil amino, bütül aminokarbonil amino, metilsülfonil amino, N-metil-N-(metilsülfonil) amino, bis(metilsülfonil) amino, N-(karboksimetil)-N-metil amino, N-(karboksietil)-N-metil amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, formil, asetil, isopropilkarbonil, siklobütülkarbonil, fenilkarbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-bütoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonilmetilidenil, metilsülfonil aminokarbonil, asetil aminosülfonil, metoksi aminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, aminokarbonil, metil aminokarbonil, hidroksietil aminokarbonil, dimetil aminokarbonil, aminokarbonilmetil, aminosülfonil, metil aminosülfonil, dimetil aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil'i içermektedir.

R^1 , R^2 , R^3 ya da R^4 ifadeleri üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekleri, metil, hidroksiisopropil, metilsülfonil, okzo, karboksi, metoksikarbonil ve etoksikarbonil'i içermektedir.

Tipik olarak, R^1 ifadesi hidrojen, halojen, siyano ya da $-CO_2R^d$ 'yi temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, heteroaril, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril(C_{3-7})heterosiklo alkil-, (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{4-7})sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^1 ifadesi halojen, siyano ya da $-CO_2R^d$ 'yi temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, heteroaril, (C_{3-7})heterosiklo alkil-(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril(C_{3-7})heterosiklo alkil-, (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{4-7})sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

Genel olarak, R^1 ifadesi halojen ya da siyano'yu temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, heteroaril, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril(C_{3-7})heterosiklo alkil-, (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{4-7})sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

9)heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

Daha genel olarak, R¹ ifadesi halojen temsil eder; ya da R¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği aril, heteroaril, (C₃₋₇)siklo alkil-heteroaril-, (C₄₋₉)bisiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil-heteroaril- temsil eder.

5 9)heterobisiklo alkil-heteroaril- temsil eder.

Yine de daha genel olarak, R¹ ifadesi halojen temsil eder; ya da R¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği aril, heteroaril, (C₄₋₉)bisiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil-heteroaril- temsil eder.

10 Birinci bir uygulamada, R¹ ifadesi hidrojen'i temsil eder.

İkinci bir uygulamada, R¹ ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi bromo'yu temsil eder. Bu uygulamaya ait bir başka bakış açısında, R¹ ifadesi, iyodo'yu temsil eder.

Üçüncü bir uygulamada, R¹ ifadesi siyano'yu temsil eder.

15 Dördüncü bir uygulamada, R¹ ifadesi -CO₂R^di temsil eder.

Beşinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₁₋₆ alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış etil'i temsil eder.

Altıncı bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₂₋₆ alkinil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış bütinil'i temsil eder.

20 Yedinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış fenil'i temsil eder.

Sekizinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₃₋₇ heterosiklo alkil'i temsil eder.

25 Dokuzuncu bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₃₋₇ heterosikloalkenil'i temsil eder.

Onuncu bir uygulamada, R¹ ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait seçilmiş bir bakış açısında, R¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil ya da pirazinil'i temsil eder.

30

On birinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)-heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-aril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir birinci bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilmetilfenil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış

açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilmetilfenil-i temsil eder.

On ikinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril(C₃₋₇)- heterosiklo alkil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piridinilpiperazinil-i temsil eder.

- 5 On üçüncü bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)siklo alkil- heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir birinci bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazolil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopropilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklobütilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopentilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazinil-i temsil eder.

On dördüncü bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₇) sikloalkenil-heteroaril-i temsil eder.

- On beşinci bir uygulamada, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)- heterosiklo alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir birinci bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azetidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait onuncu bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidrofuranilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on birinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on ikinci bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on üçüncü bir bakış açısında, R¹ ifadesi opsiyonel olarak

ornatılmış piperidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dördüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on beşinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on altıncı bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on yedinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on sekizinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dokuzuncu bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirminci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiadiazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi birinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirazinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirazinil-i temsil eder.

On altıncı uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir birinci bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilmetiltienil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfoliniletilpirazolil-i temsil eder.

On yedinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosikloalkenil-heteroaril-i temsil eder.

On sekizinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})-heterobisiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

On dokuzuncu bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})-spiroheterosiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

Yirminci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil-(C_{1-6}) alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış sikloheksilmetilpirimidinil-i temsil eder.

Yirmi birinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})-bisiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

Uygun olarak, R^1 ifadesi hidrojen, bromo, siyano ya da $-CO_2R^d$ 'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği etil, bütinil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, sikloheksilpirazolil, sikloheksilpiridinil, siklopropilpirimidinil, siklobütülpirimidinil, siklopentilpirimidinil, sikloheksilpirimidinil, sikloheksilpirazinil, sikloheksilmetilpirimidinil,

- siklohekzenilpiridinil, siklohekzenilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpiridinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, bisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, bisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, piperidinilpiridinil, piperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazepanilpiridinil, okzetanilpirimidinil,
- 5 azetidilpirimidinil, tetrahidrofuranilpirimidinil, pirrolidinilpirimidinil, tetrahidropiranilpirimidinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazol[2,3-a]pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, azepanilpirimidinil, okzazepanilpirimidinil, diazepanilpirimidinil, tiadiazepanilpirimidinil, okzetanilpirazinil, piperidinil- pirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpiridinil, 3-
- 10 azabisiklo[3.1.0]hekzanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil pirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanilpirimidinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3,6-
- 15 diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, 5-azaspiro[2,4]heptanilpirimidinil, 2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5]nonanilpirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanilpirimidinil'i temsil eder.
- 20 Daha uygun bir şekilde, R¹ ifadesi, bromo ya da iyodo'yu temsil eder; ya da R¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil, piridinil, pirimidinil, siklohekzilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, diazepanilpirimidinil ya da 3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil temsil eder.
- 25 Açıklamak gerekirse, R¹ ifadesi bromo ya da iyodo'yu temsil eder; ya da R¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil, piridinil, pirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, diazepanilpirimidinil ya da 3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil temsil eder.
- 30 R¹ ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, siyano(C₁₋₆) alkil, nitro(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil, triflorometil, trifloroetil, C₂₋₆ alkenil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, okzo, amino, amino-(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, (C₂₋₆) alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, bis[(C₁₋₆) alkil-sülfonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino,
- 35

karboksi(C₃₋₇)siklo alkil amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, (C₂₋₆) alkil-karboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, morfolinil(C₁₋₆)alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil-metilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da bunun içinde tarif edildiği gibi ön
5 ilaç kısım Ω , -(C₁₋₆) alkil- Ω , aminokarbonil, aminosülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfoksiminil ve [(C₁₋₆) alkil][N-(C₁₋₆) alkil] sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹ ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait uygun örnekler, C₁₋₆ alkil, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkilsülfonil, okzo, karboksi ve C₂₋₆ alkoksikarbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki
10 ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹ ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekler, from floro, kloro, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil,
15 aminoisopropil, metil amino, dimetil amino, metoksietil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, asetil aminometil, metilsülfonil amino, N-metil-N-(metilsülfonil) amino, bis(metilsülfonil) amino, N-(karboksietil)-N-(metil) amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-bütoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil,
20 metoksikarbonilmetil, etoksi-karbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonil-metilidenil, metilsülfonil aminokarbonil, asetil aminosülfonil, metoksi amino-karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, aminokarbonil, amino-sülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹ ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait uygun örnekler, metil, hidroksiisopropil, metilsülfonil, okzo, karboksi, metoksikarbonil ve etoksikarbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R¹ ifadesi hidroksi(C₁₋₆) alkil ile ornatılmıştır. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹ ifadesi hidroksiisopropil ile ornatılmıştır, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il ile
30 ornatılmıştır.

R¹ ifadesine ait seçilmiş değerler hidrojen, bromo, siyano, -CO₂R^d, metoksikarboniletil, etoksikarboniletil, hidroksibütilil, klorofenil, hidroksifenil, metilsülfonilfenil, aminometilfenil, aminoisopropilfenil, asetil aminometilfenil, asetilfenil, metoksikarbonilfenil, aminokarbonilfenil, aminosülfonilfenil, asetil aminosülfonilfenil,
35 (metoksikarbonil)(metil)pirrolidinil, okzo piperidinil, etoksikarbonil piperidinil,

metilsülfonilpiperazinil, morfolinil, metilsülfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, tert-bütoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, metoksikarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil)[N-metil-N-(metilsülfonil) amino]pirazolil, metilindazolil, dimetilisokzazolil, hidroksiisopropiltiazolil,

5 metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, floropiridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, dimetilpiridinil, triflorometilpiridinil, etenilpiridinil, hidroksiisopropilpiridinil, metoksi-
piridinil, (metoksi)(metil)piridinil, isopropoksi-
piridinil, trifloroetoksi-
piridinil, (metil)(trifloroetoksi)piridinil, metilsülfonilpiridinil, okzopiridinil, (metil)(okzo)piridinil, (dimetil)(okzo)piridinil, aminopiridinil, metil aminopiridinil, dimetil

10 aminopiridinil, metoksietil aminopiridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil) aminopiridinil, metilsülfonil aminopiridinil, [bis(metilsülfonil) amino]piridinil, karboksipiridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil, floroisopropilpirimidinil, hidroksiisopropilpirimidinil, metoksi-
pirimidinil, karboksiklobütilloksi-
pirimidinil, metiltiopirimidinil, metilsülfonilpirimidinil, okzopirimidinil, aminopirimidinil, dimetil aminopirimidinil, metoksietil aminopirimidinil, N-(karboksietil)-N-

15 (metil) aminopirimidinil, karboksiklopentil aminopirimidinil, karboksiklopropilmetil aminopirimidinil, asetoksiisopropilpirimidinil, etoksikarboniletilpirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, karboksikloheksilpirazolil, karboksikloheksilpiridinil, florometilsiklopropilpirimidinil, asetil aminometilsiklopropilpirimidinil, hidroksiklobütillpirimidinil, karboksiklopentilpirimidinil,

20 karboksikloheksilpirimidinil, (karboksi)(metil)sikloheksilpirimidinil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksilpirimidinil, karboksimetilsikloheksilpirimidinil, etoksikarbonilsikloheksilpirimidinil, (metoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil, karboksikloheksilpirazinil, karboksikloheksilmetilpirimidinil, karboksikloheksenilpiridinil,

25 karboksikloheksenilpirimidinil, etoksikarbonilsikloheksenilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, karboksibisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, hidroksipirrolidinilpiridinil, hidroksitetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, asetil piperidinilpiridinil, (karboksi)(metil)

30 piperidinilpiridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil](floro)piridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil](kloro)piridinil, piperazinilpiridinil, (metil)(piperazinil)piridinil, siyanoetilpiperazinilpiridinil, trifloroetilpiperazinilpiridinil, metilsülfonilpiperazinilpiridinil, metilsülfoniletilpiperazinilpiridinil, okzopiperazinilpiridinil, asetilpiperazinilpiridinil, (tert-bütoksikarbonilpiperazinil)(metil)piridinil, karboksimetilpiperazinilpiridinil,

35 karboksietilpiperazinilpiridinil, etoksikarbonilmetilpiperazinilpiridinil, etoksikarboniletilpiperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, okzotiomorfolinilpiridinil, diokzotiomorfolinilpiridinil, okzodiazepanilpiridinil,

florookzetanilpirimidinil, hidroksiokzetanilpirimidinil, hidroksiazetidilpirimidinil,
 (hidroksi)(metil)azetidilpirimidinil, karboksiazetidilpirimidinil, (tert-
 bütoksikarbonil)(hidroksi)azetidilpirimidinil, tetrazolilazetidilpirimidinil,
 hidroksitetrahidofuranilpirimidinil, hidroksipirrolidinilpirimidinil, karboksipirrolidinilpirimidinil,
 5 (karboksi)(metil)pirrolidinilpirimidinil, karboksimetilpirrolidinilpirimidinil,
 etoksikarbonilpirrolidinilpirimidinil, florotetrahidropiranilpirimidinil,
 hidroksitetrahidropiranilpirimidinil, difloro piperidinilpirimidinil, (siyano)(metil)
 piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(nitrometil) piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(metil)
 piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (hidroksimetil)(metil)
 10 piperidinilpirimidinil, metilsülfonil piperidinilpirimidinil, okzo piperidinilpirimidinil, (formil)(metil)
 piperidinilpirimidinil, karboksi piperidinilpirimidinil, (karboksi)(floro) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(etil) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(hidroksi) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(hidroksimetil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(metoksi) piperidinilpirimidinil,
 15 (amino)(karboksi) piperidinilpirimidinil, karboksimetil piperidinilpirimidinil, metoksikarbonil
 piperidinilpirimidinil, etoksikarbonil piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(floro)
 piperidinilpirimidinil, (metoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, (etil)(metoksikarbonil)
 piperidinilpirimidinil, (isopropil)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)
 piperidinilpirimidinil, (n-bütoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil,
 20 (etoksikarbonil)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(hidroksimetil)
 piperidinilpirimidinil, (metoksi)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil, (metil)(morfoliniletoksikarbonil)
 piperidinilpirimidinil, etoksikarbonilmetil piperidinilpirimidinil, metilsülfonil aminokarbonil
 piperidinilpirimidinil, asetil aminosülfonil piperidinilpirimidinil, metoksi aminokarbonil
 25 piperidinilpirimidinil, tetrazolil piperidinilpirimidinil, hidroksiokzadiazolil piperidinilpirimidinil,
 aminosülfonil piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, metilsülfonilpiperazinilpirimidinil,
 okzopiperazinilpirimidinil, karboksipiperazinilpirimidinil, karboksietilpiperazinilpirimidinil, tert-
 bütoksikarbonilpiperazinilpirimidinil, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinil, triokzoheksahidro-
 [1,2,5]tiadiazol[2,3-a]pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, dimetilmorfolinilpirimidinil,
 30 hidroksimetilmorfolinilpirimidinil, karboksिमorfolinilpirimidinil,
 (karboksi)(metil)morfolinilpirimidinil, karboksimetilmorfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil,
 diokzotiomorfolinilpirimidinil, karboksiazepanilpirimidinil, karboksiokzazepanilpirimidinil,
 okzodiazepanilpirimidinil, (okzodiazepanil)(triflorometil)pirimidinil,
 (okzodiazepanil)(metoksi)pirimidinil, (metil)(okzo)diazepanilpirimidinil,
 35 diokzotiadiazepanilpirimidinil, hidroksiokzetanilpirazinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirazinil,
 (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, karboksi-3-
 azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil, karboksi-3- azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridazinil, karboksi-3-

azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil- pirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo- [2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1]heptanilpirimidinil, 5 karboksi-3- azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo- [4.1.0]heptanilpirimidinil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 10 etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo- [3.2.1]oktanilpirimidinil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, karboksi-3- okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanilpirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2,4]heptanilpirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3]heptanilpirimidinil, 2-okza- 15 6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5]nonanilpirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ve (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanilpirimidinil'i içermektedir.

R¹ ifadesinin uygun değerleri, bromo, iyodo, metilsülfonilfenil, hidroksiisopropilpiridinil, hidroksiisopropilpirimidinil, karboksisiklohekzilpirimidinil, 20 karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, okzopiperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, okzodiazepanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil içermektedir.

R¹ ifadesinin açıklayıcı değerleri, bromo, iyodo, metilsülfonilfenil, hidroksiisopropilpiridinil, hidroksiisopropilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, okzodiazepanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil 30 içermektedir.

Tipik olarak, R² ifadesi hidrojen, halojen, triflorometil ya da -OR^a'yı temsil eder; ya da R² ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R² ifadesi hidrojen ya da halojen'i ifade eder.

R² radikali üzerindeki opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler C₂₋₆ alkoksikarbonil'i 35 içermektedir.

R^2 radikali üzerindeki opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler etoksikarbonil'i içermektedir.

Birinci bir uygulamada, R^2 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^2 ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^2 ifadesi floro'yu temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^2 ifadesi kloro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^2 ifadesi triflorometil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^2 ifadesi -OR^a'ı temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^2 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C₁₋₆ alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^2 ifadesi ornatılmamış metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^2 ifadesi ornatılmamış etil'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, R^2 ifadesi monoornatılmış metil ya da monoornatılmış etil'i temsil eder.

- 10 R^2 ifadesine ait tipik değerler hidrojen, floro, kloro, triflorometil, -OR^a, metil ve etoksikarboniletil'i içermektedir.

R^2 ifadesine ait uygun değerler hidrojen ve floro içermektedir.

Tipik olarak, R^3 ifadesi hidrojen, halojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

- 15 Birinci bir uygulamada, R^3 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^3 ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^3 ifadesi floro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^3 ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^3 ifadesi metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^3 ifadesi etil'i temsil eder.

Belirli bir uygulamada, R^4 ifadesi hidrojen'i temsil eder.

- 20 Uygun bir şekilde, R^5 ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

Bir birinci uygulamada, R^5 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^5 ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil'i temsil eder. Bir üçüncü uygulamada, R^5 ifadesi -SO₂R^a temsil eder. Bir dördüncü uygulamada, R^5 ifadesi -COR^d temsil eder. Bir beşinci uygulamada, R^5 ifadesi -CONR^bR^c temsil eder. Bir altıncı uygulamada, R^5 ifadesi -SO₂NR^bR^c temsil eder. Bir yedinci uygulamada, R^5 ifadesi -SO(NR^b)R^d temsil eder.

- 25

R^5 ifadesinin tipik değerleri hidrojen ve metil içermektedir.

Uygun bir şekilde, R^6 ifadesi hidrojen, metil ya da etil'i temsil eder.

- 30 Birinci bir uygulamada, R^6 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^6 ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil ya da etil. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^6 ifadesi metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^6 ifadesi etil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{7a} ifadesi hidrojen, metil, etil ya da triflorometil'i temsil eder.

Bir birinci uygulamada, R^{7a} ifadesi hidrojen'i temsil eder. Bir ikinci uygulamada, R^{7a} ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil ya da etil. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{7a}

ifadesi metil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^{7a} ifadesi etil'i temsil eder. Bir üçüncü uygulamada, R^{7a} ifadesi triflorometil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{7b} ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

Bir birinci uygulamada, R^{7b} ifadesi hidrojen'i temsil eder. Bir ikinci uygulamada, R^{7b} ifadesi C_{1-6} alkil temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{7b} ifadesi metil'i temsil eder.

Alternatif olarak, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri birlikte okzo'yu temsil eder. Böylece, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, karbonil ($C=O$) temsil edebilir.

Alternatif olarak, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri birlikte opsiyonel olarak ornatılmış bir spiro bağlantısını oluşturabilir. Böylece, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, C_{3-7} siklo alkil ya da C_{3-7} heterosiklo alkil temsil edebilmekte olup bu grupların herhangi biri ornatılmamış ya da bir ya da daha fazla ornatıklar ile, tipik olarak bir ya da iki ornatıklar ile ornatılmış olabilir. Bir uygulamada, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, uygun bir şekilde opsiyonel olarak ornatılmış siklopropil halkasını temsil eder. Bir başka uygulamada, R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında, uygun bir şekilde opsiyonel olarak ornatılmış okzetanil ya da azetidinil halkasını temsil eder.

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri ile oluşturulan spirosikl üzerinde opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, C_{1-6} alkil, halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{2-6} alkilkarbonil, amino, C_{1-6} alkil amino ve $di(C_{1-6})$ alkil amino içermektedir.

R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri ile oluşturulan spirosikl üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekler, metil, floro, kloro, bromo, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, asetil, amino, metil amino ve dimetil amino içermektedir.

R^a , R^b , R^c , R^d ya da R^e üzerinde ya da heterosiklik kısım $-NR^bR^c$ üzerinde uygun ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, amino(C_{1-6}) alkil, siyano, triflorometil, okzo, C_{2-6} alkilkarbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksikarbonil, C_{2-6} alkilkarboniloksi, amino, C_{1-6} alkil amino, $di(C_{1-6})$ alkil amino, fenil amino, piridinil amino, C_{2-6} alkilkarbonil amino, C_{2-6} alkilkarbonil amino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil amino, C_{1-6} alkilsülfonil amino, aminokarbonil, C_{1-6} alkil aminokarbonil ve $di(C_{1-6})$ alkil aminokarbonil'i içermektedir.

R^a , R^b , R^c , R^d ya da R^e üzerinde ya da heterosiklik kısım $-NR^bR^c$ üzerinde spesifik ornatıklara ait tipik örnekler, floro, kloro, bromo, metil, etil, isopropil, metoksi, isopropoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metoksimetil, metiltio, etiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, hidroksi, hidroksimetil,

hidroksietil, aminometil, siyano, triflorometil, okzo, asetil, karboksi, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, asetoksi, amino, metil amino, etil amino, dimetil amino, fenil amino, piridinil amino, asetil amino, tert-bütoksikarbonil amino, asetil aminometil, metilsülfonil amino, aminokarbonil, metil aminokarbonil ve dimetil aminokarbonil'i içermektedir.

Uygun bir şekilde, R^a ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, aril(C_{1-6}) alkil ya da heteroaril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder.

R^a ifadesinin seçilen değerleri, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metil, etil, benzil ve isoindolilpropil'i içermektedir.

R^a ifadesinin üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen değerler, C_{1-6} alkoksi ve okzo'yu içermektedir.

R^a ifadesinin üzerinde uygun ornatıklara ait spesifik değerler, metoksi ve okzo'yu içermektedir.

Bir uygulamada, R^a ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^a ideal bir şekilde ifadesi ornatılmamış C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^a ideal bir şekilde ifadesi ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder, örn. metoksietil. Başka bir uygulamada, R^a ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^a ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder, özellikle de fenil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^a ifadesi monoornatılmış aril, özellikle de metilfenil'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^a ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder, ideal bir şekilde ornatılmamış aril(C_{1-6}) alkil, özellikle de benzil. Ayrıca bir uygulamada, R^a ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder. Ayrıca bir uygulamada, R^a ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder, örn. diokzoisoindolilpropil.

R^a ifadesine ait spesifik değerler metil, metoksietil, benzil ve diokzoisoindolilpropil'i içermektedir.

Belirli bir bakış açısında, R^b ifadesi hidrojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, C_{3-7} siklo alkil(C_{1-6}) alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil, heteroaril ya da heteroaril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder.

R^b ifadesine ait seçilen değerler hidrojen'i içermektedir; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil ya da C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil içermektedir.

R^b ifadesine ait tipik değerleri hidrojen ve C_{1-6} alkil'i içermektedir.

Açıklayıcı bir şekilde, R^b ifadesi hidrojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metil, etil, n-propil, isopropil, n-bütil, 2-metilpropil, tert-bütil, pentil, hekzil, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, siklopropilmetil, siklobütilmetil, siklopentilmetil, sikloheksilmetil, fenil, benzil, feniletil, azetidinil, tetrahidrofuril, tetrahidrotienil, pirrolidinil, piperidinil, homo piperidinil, morfolinil, azetidinilmetil, tetrahidrofurilmetil, pirrolidinilmetil, pirrolidiniletil, pirrolidinilpropil, tiazolidinilmetil, imidazolidiniletil, piperidinilmetil, piperidiniletil, tetrahidrokinolinilmetil, piperazinilpropil, morfolinilmetil, morfoliniletil, morfolinilpropil, piridinil, indolilmetil, pirazolilmetil, pirazoliletil, imidazolilmetil, imidazoliletil, benzimidazolilmetil, triazolilmetil, piridinilmetil ya da piridiniletil'i temsil eder.

R^b ifadesine ait temsil teşkil eden değerleri, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği hidrojen; ya da metil, etil, n-propil, benzil, pirrolidinil ya da morfolinilpropil.

R^b ifadesi üzerinde seçilen örnekler, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, hidroksi, siyano, C_{2-6} alkoksikarbonil, di(C_{1-6}) alkil amino ve C_{2-6} alkoksikarbonil amino'yu içermektedir.

R^b ifadesi üzerinde spesifik ornatıklara ait seçilen örnekler, metoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, hidroksi, siyano, tert-bütoksikarbonil, dimetil amino ve tert-bütoksikarbonil amino'yu içermektedir.

R^b ifadesine ait spesifik değerleri hidrojen, metil, metoksietil, metiltioetil, metilsülfiniletil, metilsülfoniletil, hidroksietil, siyanoetil, dimetil aminoetil, tert-bütoksikarbonil aminoetil, dihidroksipropil, benzil, pirrolidinil, tert-bütoksikarbonilpirrolidinil ve morfolinilpropil'i içermektedir.

Bir uygulamada, R^b ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^b ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil'i temsil eder.

R^c ifadesinin seçilen değerleri, hidrojen; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil ya da C_{3-7} heterosiklo alkil içermektedir.

Belirli bir bakış açısında, R^c ifadesi hidrojen, C_{1-6} alkil ya da C_{3-7} siklo alkil'i temsil eder.

R^c ifadesinin temsil teşkil eden değerleri, hidrojen; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, tetrahidropiranil ve piperidinil içermektedir.

R^c ifadesi üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, C_{2-6} alkilkarbonil ve C_{2-6}

alkoksikarbonil'i içermektedir.

R^c ifadesi üzerinde spesifik ornatıklara ait seçilen örnekler, asetil ve tert-bütoksikarbonil'i içermektedir.

5 R^c ifadesi üzerinde spesifik değerleri hidrojen, metil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, tetrahidropiranil, asetil piperidinil ve tert-bütoksikarbonil piperidinil'i içermektedir.

Uygun bir şekilde, R^c ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder. Bir uygulamada, R^c ifadesi hidrojen olmaktadır. Başka bir uygulamada, R^c ifadesi C₁₋₆ alkil, özellikle de metil ya da etil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^c ifadesi C₃₋₇ siklo alkil'i temsil eder, örn. siklopropil, siklobütil, siklopentil ya da sikloheksil temsil eder.

10 Alternatif olarak, -NR^bR^c kısmı uygun bir şekilde, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği azetidin-1-il, pirrolidin-1-il, okzazolidin-3-il, isokzazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, isotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, homopiperidin-1-il, homomorfolin-4-il ya da homopiperazin-1-il'i temsil eder.

15 Heterosiklik kısım -NR^bR^c üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, C₁₋₆ alkil, C₁₋₆ alkilsülfonil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, amino(C₁₋₆) alkil, siyano, okzo, C₂₋₆ alkilkarbonil, karboksi, C₂₋₆ alkoksikarbonil, amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino ve aminokarbonil'i içermektedir.

20 Heterosiklik kısım -NR^bR^c üzerinde spesifik ornatıklara ait seçilen örnekler, metil, metilsülfonil, hidroksi, hidroksimetil, aminometil, siyano, okzo, asetil, karboksi, etoksikarbonil, amino, asetil amino, asetil aminometil, tert-bütoksikarbonil amino, metilsülfonil amino ve aminokarbonil'i içermektedir.

Kısım -NR^bR^c üzerinde spesifik değerler, azetidin-1-il, hidroksiazetidin-1-il, hidroksimetilazetidin-1-il, (hidroksi)(hidroksimetil)azetidin-1-il, aminometilazetidin-1-il, siyanoazetidin-1-il, karboksiazetidin-1-il, aminoazetidin-1-il, aminokarbonilazetidin-1-il, 25 pirrolidin-1-il, aminometilpirrolidin-1-il, okzopirrolidin-1-il, asetil aminometilpirrolidin-1-il, tert-bütoksikarbonil aminopirrolidin-1-il, okzookzazolidin-3-il, hidroksiisokzazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, okzotiazolidin-3-il, diokzoisotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, hidroksipiperidin-1-il, hidroksimetilpiperidin-1-il, aminopiperidin-1-il, asetil aminopiperidin-1-il, tert-bütoksikarbonil aminopiperidin-1-il, metilsülfonil aminopiperidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, metilpiperazin-1-il, metilsülfonilpiperazin-1-il, okzopiperazin-1-il, asetilpiperazin-1-il, etoksikarbonilpiperazin-1-il ve okzohomopiperazin-1-il'i içermektedir.

30 Uygun bir şekilde, R^d ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, aril ya da

heteroaril'i temsil eder.

R^d ifadesi için uygun değerlere ait seçilen örnekler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği hidrojen, metil, etil, isopropil, 2-metilpropil, tert-bütil, siklopropil, siklobütil, fenil, tiazolidinil, tienil, imidazolil ve tiazolil'i içermektedir.

R^d ifadesi üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, halojen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, okzo, C_{2-6} alkilkarboniloksi ve di(C_{1-6}) alkil amino'yu içermektedir.

R^d ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait seçilen örnekler, floro, metil, metoksi, okzo, asetoksi ve dimetil amino'yu içermektedir.

- 10 Bir uygulamada, R^d ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^d ifadesi ideal bir şekilde ornatılmamış C_{1-6} alkil'i temsil eder, örn. metil, etil, isopropil, 2-metilpropil ya da tert-bütil, özellikle de metil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^d terimi ideal bir şekilde ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder, örn. asetoksimetil, dimetil aminometil ve trifloroetil
- 15 dahil olmak üzere ornatılmış metil ya da ornatılmış etil. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^d ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder, özellikle de fenil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^d ifadesi monoornatılmış aril'i temsil eder, özellikle de metilfenil. Ayrıca bir bakış açısında, R^d ifadesi diornatılmış aril'i temsil eder, örn. dimetoksifenil. Ayrıca bir uygulamada, R^d ifadesi
- 20 opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder, örn. tienil, klorotienil, metiltienil, metilimidazolil ya da tiazolil. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} siklo alkil'i temsil eder, örn. siklopropil ya da siklobütil. Ayrıca bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder, örn. tiazolidinil ya da okzotiazolidinil.

- 25 R^d ifadesi üzerinde spesifik değerlere ait seçilen örnekler, hidrojen, metil, asetoksimetil, dimetil aminometil, etil, trifloroetil, isopropil, 2-metilpropil, tert-bütil, siklopropil, siklobütil, fenil, dimetoksifenil, tiazolidinil, okzotiazolidinil, tienil, klorotienil, metiltienil, metilimidazolil ve tiazolil'i içermektedir.

- 30 Uygun bir şekilde, R^e ifadesi, gruplarının herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil ya da aril'i temsil eder.

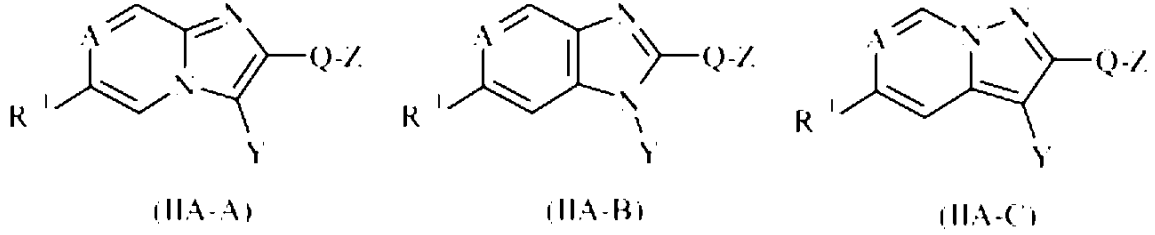
R^d ifadesi üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, C_{1-6} alkil, özellikle de metil'i içermektedir.

Bir uygulamada, R^e ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder, ideal bir şekilde ornatılmamış C_{1-6} alkil, örn. metil ya da propil, özellikle de metil. Başka bir uygulamada, R^e

ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^e ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder, özellikle de fenil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^e ifadesi monoornatılmış aril'i temsil eder, özellikle de metilfenil. Ayrıca bir uygulamada, R^e ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder.

- 5 R^e ifadesinin seçilen değerler metil, propil ve metilfenil'i içermektedir.

Aynı zamanda bunun içinde açıklanan, formül (IIA-A), (IIA-B) ve (IIA-C)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali olup:



- 10 içerisinde

R¹¹ ifadesi halojen ya da siyano'yu temsil eder; ya da R¹¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkinil, aril, C₃₋₇ heterosiklo alkil, C₃₋₇ heterosikloalkenil, heteroaril, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-(C₁₋₆) alkil-aril-, heteroaril(C₃₋₇)heterosiklo alkil-, (C₃₋₇)siklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₄₋₇)sikloalkenil-heteroaril-, (C₄₋₉)bisiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-, (C₃₋₇)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C₄₋₉)heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil-heteroaril- temsil eder;

A, Y, Q ve Z ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

- R¹¹ ifadesi üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara ait örnekler, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, siyano(C₁₋₆) alkil, nitro, nitro(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, C₂₋₆ alkenil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₃ alkilendioksi, C₁₋₆ alkoksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfinil, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, okzo, amino, amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, hidroksi(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkoksi amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, [(C₁₋₆)alkoksi](hidroksi)(C₁₋₆) alkil amino, [(C₁₋₆) alkiltio](hidroksi)(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, di(C₁₋₆) alkil amino(C₁₋₆) alkil amino, N-[di(C₁₋₆) alkil amino(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, hidroksi(C₁₋₆) alkil(C₃₋₇)siklo alkil amino, (hidroksi)[(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil] amino, (C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, okzo(C₃₋₇)heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆)

- alkilheteroaril amino, heteroaril(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆) alkilheteroaril(C₁₋₆) alkil amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₂₋₆) alkilkarbonil] amino, (C₂₋₆) alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₃₋₆ alkenilkarbonil amino, bis[(C₃₋₆) alkenilkarbonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₃₋₇) siklo alkilkarbonil] amino, C₂₋₆ alkoksikarbonil amino, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkil aminokarbonil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, bis[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino, karboksi(C₃₋₇) siklo alkil amino, karboksi- (C₃₋₇) siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, (C₃₋₇) siklo alkilkarbonil, fenilkarbonil, (C₂₋₆) alkilkarboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, morfolinil(C₁₋₆) alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonilmetilidenil, bunun içinde tarif edildiği gibi bir karboksilik asit izosteri ya da ön ilaç kısım Ω , -C₍₁₋₆₎ alkil- Ω , aminokarbonil, C₁₋₆ alkil aminokarbonil, hidroksi(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, di(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, aminokarbonil(C₁₋₆) alkil, aminosülfonil, di(C₁₋₆) alkil aminosülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfoksiminil ve [(C₁₋₆) alkil][N-(C₁₋₆) alkil]-sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.
- R¹¹ ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait örnekler, floro, kloro, bromo, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobütil, tert-bütil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütilloksi, metilendioksi, etilendioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metil amino, etil amino, dimetil amino, hidroksietil amino, hidroksipropil amino, (hidroksi)(metil)propil amino, metoksi amino, metoksietil amino, (hidroksi)(metoksi)(metil)propil amino, (hidroksi)(metiltio)bütil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, dimetil aminoetil amino, (dimetil amino)(metil)propil amino, N- (dimetil aminoetil)-N-(hidroksietil) amino, hidroksimetilsiklopentil amino, hidroksisiklobütillmetil amino, (siklopropil)(hidroksi)propil amino, morfoliniletil amino, okzopirrolidinilmetil amino, etilokzadiazolil amino, metiltiadiazolil amino, tiazolilmetil amino, tiazoliletil amino, pirimidinilmetil amino, metilpirazolilmetil amino, asetil amino, N-asetil-N-metil amino, N-isopropilkarbonil-N-metil- amino, asetil aminometil, etenilkarbonil amino, bis(etenilkarbonil) amino, N-siklopropilkarbonil-N-metil amino, metoksikarbonil amino, etoksikarbonil amino, tert-bütoksikarbonil amino, metoksikarboniletil amino, etil aminokarbonil amino, bütil aminokarbonil amino, metilsülfonil amino, N-metil-N-(metilsülfonil) amino, bis(metilsülfonil) amino, N-(karboksietil)-N-metil amino, N-(karboksietil)-N-metil amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, formil, asetil, isopropilkarbonil, siklobütillkarbonil, fenilkarbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-bütoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonilmetilidenil,

metilsülfonil aminokarbonil, asetil aminosülfonil, metoksi aminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, aminokarbonil, metil aminokarbonil, hidroksietil aminokarbonil, dimetil aminokarbonil, aminokarbonilmetil, aminosülfonil, metil aminosülfonil, dimetil aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil'i içermektedir.

- 5 Genel olarak, R^{11} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, heteroaril, (C_{3-7}) heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril-, (C_{3-7}) heterosiklo alkil-, (C_{3-7}) siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) siklo alkil(C_{1-6}) alkil- heteroaril-, (C_{4-7}) sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9}) bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9}) heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9}) spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

- Daha genel olarak, R^{11} ifadesi halojen'i temsil eder; ya da R^{11} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği, aril, heteroaril, (C_{3-7}) siklo alkil-heteroaril-, (C_{4-9}) bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) heterosiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9}) heterobisiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

- Yine de daha genel olarak, R^{11} ifadesi halojen'i temsil eder; ya da R^{11} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği, aril, heteroaril, (C_{4-9}) bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7}) heterosiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9}) heterobisiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

- 20 Bunun içinde açıklanan formüller (IIA-A), (IIA-B) ve (IIA-C)'ye ait bileşiklerin ayrıca uygulamalar ve bakış açıları aşağıda ifade edilmiştir. Bir birinci uygulamada, R^{11} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi, bromo'yu temsil eder. Bu uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^{11} ifadesi, iyodo'yu temsil eder.

İkinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi siyano'yu temsil eder.

- 25 Üçüncü bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış etil'i temsil eder.

Dördüncü bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{2-6} alkinil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış bütinil'i temsil eder.

- Beşinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış fenil'i temsil eder.

Altıncı bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder.

Yedinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosikloalkenil'i temsil eder.

Sekizinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait seçilen bakış açılarında, R^{11} ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil ya da pirazinil temsil eder.

Dokuzuncu bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilmetilfenil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilmetilfenil-i temsil eder.

Onuncu bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril(C_{3-7})-heterosiklo alkil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piridinilpiperazinil-i temsil eder.

On birinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazolil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopropilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklobütülpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopentilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazinil-i temsil eder.

On ikinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-7})sikloalkenil- heteroaril-i temsil eder.

On üçüncü bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosiklo alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinil- piridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış

diazepanilpiridinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azetidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait onuncu bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidrofuranilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on birinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on ikinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on üçüncü bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dördüncü bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on beşinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on altıncı bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on yedinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on sekizinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okkazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dokuzuncu bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirminci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiadiazepanilpirimidinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi birinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirazinil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi ikinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirazinil-i temsil eder.

On dördüncü bir uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)-heterosiklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril-i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilmetiltienil-i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfoliniletilpirazolil-i temsil eder.

On beşinci bir uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)-heterosikloalkenil-heteroaril-i temsil eder.

On altıncı uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₉)-heterobisiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

On yedinci bir uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₉)-spiroheterosiklo alkil-heteroaril-i temsil eder.

On sekizinci bir uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)-siklo alkil(C₁₋₆) alkil-heteroaril- temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış sikloheksilmetilpirimidinil-i temsil eder.

On dokuzuncu bir uygulamada, R¹¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₉)- bisiklo alkil-

heteroaril-i temsil eder.

Uygun olarak, R¹¹ ifadesi bromo ya da siyano'yu temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği R¹¹ ifadesi etil, bütünil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 5 benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokkazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, sikloheksilpirazolil, sikloheksilpiridinil, siklopropilpirimidinil, siklobütülpirimidinil, siklopentilpirimidinil, sikloheksil- pirimidinil, sikloheksilpirazinil, sikloheksilmetilpirimidinil, siklohekzenilpiridinil, siklohekzenilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpiridinil, 10 bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, bisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, bisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, tetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, piperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazeganilpiridinil, okzetanilpirimidinil, azetidilpirimidinil, tetrahidrofuranilpirimidinil, pirrolidinilpirimidinil, tetrahidropiranilpirimidinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazol[2,3-a]pirazinilpirimidinil, 15 morfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, azeganilpirimidinil, okkazeganilpirimidinil, diazeganilpirimidinil, tiadiazeganilpirimidinil, okzetanilpirazinil, piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0]-hekzanilpiridinil, 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanilpirimidinil, 3- 20 azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]-nonanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, 5-azaspiro[2,4]heptanilpirimidinil, 2- 25 azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5]nonanilpirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanilpirimidinil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R¹¹ ifadesi bromo ya da iyodo'yu temsil eder; ya da R¹¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği 30 fenil, piridinil, pirimidinil, sikloheksilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, diazeganilpirimidinil ya da 3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil temsil eder.

Açıklayıcı bir şekilde, R¹¹ ifadesi bromo ya da iyodo'yu temsil eder; ya da R¹¹ ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği 35 fenil, piridinil, pirimidinil, bisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, diazeganilpirimidinil ya da 3-

azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil temsil eder.

R¹¹ ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, siyano(C₁₋₆) alkil, nitro(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil, triflorometil, trifloroetil, C₂₋₆ alkenil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, okzo, amino, amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, (C₂₋₆) alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, bis[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, (C₂₋₆) alkilkarboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, morfolinil(C₁₋₆)alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonilmetilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da bunun içinde tarif edildiği gibi ön ilaç kısım Ω, -(C₁₋₆) alkil-Ω, aminokarbonil, aminosülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfoksiminil ve [(C₁₋₆) alkil][N-(C₁₋₆) alkil]sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹¹ ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait uygun örnekler, C₁₋₆ alkil, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkilsülfonil, okzo, karboksi ve C₂₋₆ alkoksikarbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹¹ ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekler, floro, kloro, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütilloksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metil amino, dimetil amino, metoksietil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, asetil aminometil, metilsülfonil amino, N-metil-,N-(metilsülfonil) amino, bis(metilsülfonil) amino, N-(karboksietil)-N-(metil) amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-bütoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonilmetilidenil, metilsülfonil aminokarbonil, asetil aminosülfonil, metoksi aminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, aminokarbonil, aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R¹¹ ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait uygun örnekler, metil, hidroksiisopropil, metilsülfonil, okzo, karboksi, metoksikarbokil ve etoksikarbokil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R¹¹ ifadesi hidroksi(C₁₋₆) alkil ile ornatılmıştır. Bu uygulamaya ait bir

bakış açısında, R¹¹ ifadesi hidroksiisopropil ile, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il ile ornatılmıştır.

R¹¹ ifadesinin seçilen değerleri, bromo, siyano, metoksikarboniletil, etoksikarboniletil, hidroksibütinil, klorofenil, hidroksifenil, metilsülfonilfenil, aminometilfenil, aminoisopropilfenil, asetil aminometilfenil, asetilfenil, metoksikarbonilfenil, aminokarbonilfenil, aminosülfonilfenil, asetil aminosülfonilfenil, (metoksikarbonil)(metil)pirrolidinil, okzo piperidinil, etoksikarbonil piperidinil, metilsülfonilpiperazinil, morfolinil, metilsülfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, tert-bütoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, metoksikarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil)[N-metil-N-(metilsülfonil) amino]pirazolil, metilindazolil, dimetilisokzazolil, hidroksiisopropiltiazolil, metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, floropiridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, dimetilpiridinil, triflorometilpiridinil, etenilpiridinil, hidroksiisopropilpiridinil, metoksipiridinil, (metoksi)(metil)piridinil, isopropoksipiridinil, trifloroetoksipiridinil, (metil)(trifloroetoksi)piridinil, metilsülfonilpiridinil, okzopiridinil, (metil)(okzo)piridinil, (dimetil)(okzo)piridinil, aminopiridinil, metil aminopiridinil, dimetil aminopiridinil, metoksietil aminopiridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil) aminopiridinil, metilsülfonil aminopiridinil, [bis(metilsülfonil) amino]piridinil, karboksipiridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil, floroisopropilpirimidinil, hidroksiisopropilpirimidinil, metoksipirimidinil, karboksisiklobütilloksipirimidinil, metiltiopirimidinil, metilsülfonilpirimidinil, okzopirimidinil, aminopirimidinil, dimetil aminopirimidinil, metoksietil aminopirimidinil, N-(karboksietil)-N-(metil) aminopirimidinil, karboksisiklopentil aminopirimidinil, karboksisiklopropilmetil aminopirimidinil, asetoksiisopropilpirimidinil, etoksikarboniletilpirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, karboksisikloheksilpirazolil, karboksisikloheksilpiridinil, florometilsiklopropilpirimidinil, asetil aminometilsiklopropilpirimidinil, hidroksisiklobütillpirimidinil, karboksisiklopentilpirimidinil, karboksisikloheksilpirimidinil, (karboksi)(metil)sikloheksilpirimidinil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksilpirimidinil, karboksimetilsikloheksilpirimidinil, etoksikarbonilsikloheksilpirimidinil, (metoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil, karboksisikloheksilpirazinil, karboksisikloheksilmetilpirimidinil, karboksisiklohekzenilpiridinil, karboksisiklohekzenilpirimidinil, etoksikarbonilsiklohekzenilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpiridinil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, karboksibisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, hidroksipirrolidinilpiridinil, hidroksitetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, asetil piperidinilpiridinil, (karboksi)(metil) piperidinilpiridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil](floro)piridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil](kloro)piridinil, piperazinilpiridinil, (metil)(piperazinil)piridinil,

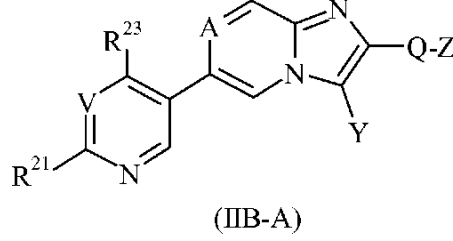
siyanoetilpiperazinilpiridinil, trifloroetilpiperazinilpiridinil, metilsülfonilpiperazinilpiridinil,
 metilsülfoniletıl piperazinilpiridinil, okzopiperazinilpiridinil, asetıl piperazinilpiridinil, (tert-
 bütoksikarbonilpiperazinil)(metil)piridinil, karboksimetilpiperazinilpiridinil,
 karboksietilpiperazinilpiridinil, etoksikarbonilmetilpiperazinilpiridinil,
 5 etoksikarboniletıl piperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil,
 okzotiomorfolinilpiridinil, diokzotiomorfolinilpiridinil, okzodiazepanilpiridinil,
 florookzetanilpirimidinil, hidroksiokzetanilpirimidinil, hidroksiazetidinilpirimidinil,
 (hidroksi)(metil)azetidinilpirimidinil, karboksiazetidinilpirimidinil, (tert-
 bütoksikarbonil)(hidroksi)azetidinil pirimidinil, tetrazolilazetidinilpirimidinil,
 10 hidroksitetrahidrofuranilpirimidinil, hidroksipirrolidinilpirimidinil, karboksipirrolidinilpirimidinil,
 (karboksi)(metil)pirrolidinilpirimidinil, karboksimetilpirrolidinilpirimidinil,
 etoksikarbonilpirrolidinilpirimidinil, florotetrahidropiranilpirimidinil,
 hidroksitetrahidropiranilpirimidinil, difloro piperidinilpirimidinil, (siyano)(metil)
 piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(nitrometil) piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(metil)
 15 piperidinilpirimidinil, (hidroksi)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (hidroksimetil)(metil)
 piperidinilpirimidinil, metilsülfonil piperidinilpirimidinil, okzo piperidinilpirimidinil, (formil)(metil)
 piperidinilpirimidinil, karboksi piperidinilpirimidinil, (karboksi)(floro) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(etil) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(hidroksi) piperidinilpirimidinil,
 20 (karboksi)(hidroksimetil) piperidinilpirimidinil, (karboksi)(metoksi) piperidinilpirimidinil,
 (amino)(karboksi) piperidinilpirimidinil, karboksimetil piperidinilpirimidinil, metoksikarbonil
 piperidinilpirimidinil, etoksikarbonil piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(floro)
 piperidinilpirimidinil, (metoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, (etil)(metoksikarbonil)
 piperidinilpirimidinil, (isopropil)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)
 25 piperidinilpirimidinil, (n-bütoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil,
 (etoksikarbonil)(triflorometil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(hidroksimetil)
 piperidinilpirimidinil, (metoksi)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil,
 (karboksi)(metoksikarbonil) piperidinilpirimidinil, (metil)(morfoliniletoksikarbonil)
 piperidinilpirimidinil, etoksikarbonilmetil piperidinilpirimidinil, metilsülfonil aminokarbonil
 30 piperidinilpirimidinil, asetil aminosülfonil piperidinilpirimidinil, metoksi aminokarbonil
 piperidinilpirimidinil, tetrazolil piperidinilpirimidinil, hidroksiokzadiazolil piperidinilpirimidinil,
 aminosülfonil piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, metilsülfonilpiperazinilpirimidinil,
 okzopiperazinilpirimidinil, karboksipiperazinilpirimidinil, karboksietilpiperazinilpirimidinil, tert-
 bütoksikarbonilpiperazinilpirimidinil, tetrazolilmetilpiperazinilpirimidinil, triokzohekhahidro-
 35 [1,2,5]tiadiazol[2,3-a]pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, dimetilmorfolinilpirimidinil,
 hidroksimetilmorfolinilpirimidinil, karboksimorfolinilpirimidinil,
 (karboksi)(metil)morfolinilpirimidinil, karboksimetilmorfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil,

diokzotiomorfolinilpirimidinil, karboksiazepanilpirimidinil, karboksiokzazepanilpirimidinil, okzodiazepanilpirimidinil, (okzodiazepanil)(triflorometil)pirimidinil, (okzodiazepanil)(metoksi)pirimidinil, (metil)(okzo)diazepanilpirimidinil, diokzotiadiazepanilpirimidinil, hidroksiokzetanilpirazinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirazinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpiridinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpiridazinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1]heptanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, karboksi-3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanilpirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3]hekzanilpirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2,4]heptanilpirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5]nonanilpirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ve (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanilpirimidinil'i içermektedir.

R¹¹ ifadesinin uygun değerleri, bromo, iyodo, metilsülfonilfenil, hidroksiisopropilpiridinil, hidroksiisopropilpirimidinil, karboksisiklohekzilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, okzopiperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, okzodiazepanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil içermektedir.

R¹¹ ifadesinin temsil teşkil eden değerleri, bromo, iyodo, metilsülfonilfenil, hidroksiisopropilpiridinil, hidroksiisopropilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanilpirimidinil, piperazinilpiridinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, okzodiazepanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil içermektedir.

Yukarıda formül (IIA-A)'ye ait bileşiklerin belirli bir alt-grubu, formül (IIA-A)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali olup:



5 içerisinde

V ifadesi C-R²² ya da N temsil eder;

R²¹ ifadesi, hidrojen, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, C₁₋₆ alkil, triflorometil, C₂₋₆ alkenil, C₂₋₆ alkinil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₆ alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, amino, amino(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆)- alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil] amino, C₂₋₆ alkilkarbonil amino, (C₂₋₆) alkilkarbonil amino(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil amino, N-[(C₁₋₆)- alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino(C₁₋₆) alkil, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, (C₂₋₆) alkilkarboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, morfolinil(C₁₋₆)alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonilmetilidenil, aminokarbonil, C₁₋₆ alkil aminokarbonil, di(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, aminosülfonil, C₁₋₆ alkil aminosülfonil, di(C₁₋₆) alkil amino sülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfoksiminil ya da [(C₁₋₆) alkil][N-(C₁₋₆) alkil] sülfoksiminil'i temsil eder; ya da R²¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C₃₋₇)siklo alkil, (C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil, (C₄₋₇)sikloalkenil, (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil, (C₃₋₇)heterosikloalkenil, (C₄₋₉)heterobisiklo alkil ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil'i temsil eder;

R²² ifadesi hidrojen, halojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder;

R²³ ifadesi hidrojen, C₁₋₆ alkil, triflorometil ya da C₁₋₆ alkoksi'i temsil eder; ve

25 A, Y, Q, ve Z ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bir uygulamada, V ifadesi C-R²²'yi temsil eder. Başka bir uygulamada, V ifadesi N'yi temsil eder.

Tipik olarak, R²¹ ifadesi, hidrojen, halojen, halo(C₁₋₆) alkil, siyano, C₁₋₆ alkil, triflorometil, C₂₋₆ alkenil, hidroksi, hidroksi(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C₃₋₇)siklo alkiloksi, C₁₋₆

alkiltio, C₁₋₆ alkilsülfonil, amino, C₁₋₆ alkil amino, di(C₁₋₆) alkil amino, (C₁₋₆)alkoksi(C₁₋₆) alkil amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[hidroksi(C₁₋₆) alkil]- amino, N-[(C₁₋₆) alkil]-N-[karboksi(C₁₋₆) alkil] amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil amino, karboksi(C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil amino, C₁₋₆ alkilsülfonil amino, (C₂₋₆) alkilkarboniloksi(C₁₋₆) alkil, karboksi, morfolinil(C₁₋₆)alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil ya da C₂₋₆ alkoksikarbonilmetilidenil'i temsil eder; ya da R²¹ ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C₃₋₇)siklo alkil, (C₃₋₇)siklo alkil-(C₁₋₆) alkil, (C₄₋₇)sikloalkenil, (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil, (C₄₋₉)heterobisiklo alkil ya da (C₄₋₉)spiroheterosiklo alkil'i temsil eder.

Genel olarak, R²¹ ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği hidroksi(C₁₋₆) alkil'i temsil eder; ya da R²¹ ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C₃₋₇)siklo alkil, (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil temsil eder.

Uygun bir şekilde, R²¹ ifadesi hidroksi(C₁₋₆) alkil'i temsil eder; ya da R²¹ ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C₄₋₉)bisiklo alkil, (C₃₋₇)heterosiklo alkil ya da (C₄₋₉)heterobisiklo alkil temsil eder.

İçerisinde R²¹ ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)siklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grubun bir ya da daha fazla ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil içermektedir.

İçerisinde R²¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)siklo alkil(C₁₋₆) alkil grubunu temsil eder, bir tipik değer, burada grubun bir ya da daha fazla ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği sikloheksilmetil olmaktadır.

İçerisinde R²¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₇)sikloalkenil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği siklobütenil, siklopentenil, siklohekzenil ve sikloheptenil içermektedir.

İçerisinde R²¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₄₋₉)bisiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bisiklo[3.1.0]hekzanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil içermektedir.

İçerisinde R²¹ ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C₃₋₇)heterosiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği okzetanil, azetidini, tetrahidrofuranil, piperolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazol[2,3- α]pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil ve tiadiazepanil içermektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})heterosikloalkenil grubunu temsil eder, tipik bir değer opsiyonel olarak ornatılmış 1,2,3,6-tetrahidropiridinil olmaktadır.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})heterobisiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, kinoklidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo-[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo[4.2.1]nonanil içermektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği 5-azaspiro[2.3]hekzanil, 5-azaspiro[2.4]heptanil, 2-azaspiro[3.3]-heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]oktanil, 2-okza-6-azaspiro[3.5]nonanil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanil ve 2,4,8-triazaspiro[4.5]-dekanil içermektedir.

Açıklayıcı bir şekilde, R^{21} ifadesi hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, metoksi, karboksisiklobütilloksi, metiltio, metilsülfonil, metil amino, N-[karboksietil]-N-metil amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino ya da etoksikarboniletil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği siklopropil, siklobütül, siklopentil, siklohekzil, siklohekzimetil, siklohekzenil, bisiklo[3.1.0]hekzanil, bisiklo[4.1.0]heptanil, bisiklo[2.2.2]oktanil, okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, hekzahidro-[1,2,5]tiadiazol[2,3-a]pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil, 3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil, 5-azaspiro[2.3]hekzanil, 5-azaspiro[2.4]heptanil ya da 2-azaspiro[3.3]heptanil'i temsil eder.

Daha genel olarak, R^{21} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği siklohekzil, bisiklo[3.1.0]hekzanil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, diazepanil ya da 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{21} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bisiklo[3.1.0]hekzanil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, diazepanil ya da 3-

azabisiklo[3.2.1]oktanil temsil eder.

R^{21} üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara ait örnekler, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, siyano(C_{1-6}) alkil, nitro, nitro(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, triflorometil, trifloroetil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, okzo, amino, C_{1-6} alkil amino, di(C_{1-6}) alkil amino, C_{2-6} alkilkarbonil amino, (C_{2-6}) alkilkarbonil amino- (C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil amino, C_{1-6} alkilsülfonil amino, formil, C_{2-6} alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil, morfolinil-(C_{1-6})alkoksikarbonil, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonilmetilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da bunun içinde tarif edildiği gibi ön ilaç kısım Ω , (C_{1-6}) alkil- Ω , aminokarbonil, C_{1-6} alkil aminokarbonil, di(C_{1-6}) alkil aminokarbonil, aminosülfonil, di(C_{1-6}) alkil aminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ve [(C_{1-6}) alkil][N-(C_{1-6}) alkil]-sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{21} üzerinde opsiyonel ornatıklara ait seçilen örnekler, C_{1-6} alkil, okzo, karboksi ve C_{2-6} alkoksikarbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{21} üzerinde belirli ornatıklara ait seçilen örnekler, floro, florometil, kloro, bromo, siyano, siyanometil, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, etoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfonilmetil, metilsülfoniletil, okzo, amino, metil amino, dimetil amino, asetil amino, asetil aminometil, metoksikarbonil amino, etoksikarbonil amino, tert-bütoksikarbonil amino, metilsülfonil amino, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-bütoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, morfoliniletoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, etoksikarbonilmetilidenil, asetil aminosülfonil, metoksi aminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, aminokarbonil, metil aminokarbonil, dimetil aminokarbonil, metilsülfonil aminokarbonil, aminosülfonil, metil aminosülfonil, dimetil aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{21} üzerinde belirli ornatıklara ait seçilen örnekler, metil, okzo, karboksi, metoksikarbokil ve etoksikarbokil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Tipik olarak, R^{21} ifadesi, hidrojen, floro, floroisopropil, siyano, metil, triflorometil, etenil, hidroksi, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütilloksi, metiltio, metilsülfonil, amino, metil amino, dimetil amino, metoksietil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, N-[karboksietil]-N-metil amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, metilsülfonil amino, asetoksiisopropil, karboksi,

etoksikarboniletil, florometilsiklopropil, asetil aminometilsiklopropil, hidroksisiklobütil, karboksisiklopentil, karboksisikloheksil, (karboksi)(metil)sikloheksil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksil, karboksimetilsikloheksil, etoksikarbonilsikloheksil, (metoksikarbonil)(metil)sikloheksil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksil, karboksisikloheksilmetil, 5 karboksisiklohekzenil, etoksikarbonilsiklohekzenil, karboksibisiklo[3.1.0]hekzanil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]hekzanil, karboksibisiklo[4.1.0]heptanil, karboksibisiklo[2.2.2]oktanil, florookzetanil, hidroksiokzetanil, hidroksiazetidil, (hidroksi)(metil)azetidil, karboksiazetidil, (tert-bütoksikarbonil)(hidroksi)azetidil, tetrazolilazetidil, hidroksitetrahidrofuranil, pirrolidinil, hidroksipirrolidinil, karboksipirrolidinil, 10 (karboksi)(metil)pirrolidinil, karboksimetilpirrolidinil, etoksikarbonilpirrolidinil, florotetrahidropiranil, hidroksitetrahidropiranil, piperidinil, difloro piperidinil, (siyano)(metil) piperidinil, (hidroksi)(nitrometil) piperidinil, (hidroksi)(metil) piperidinil, (hidroksi)(triflorometil) piperidinil, (hidroksimetil)(metil) piperidinil, metilsülfonil piperidinil, okzo piperidinil, (formil)(metil) piperidinil, asetil piperidinil, karboksi piperidinil, (karboksi)(floro) piperidinil, 15 (karboksi)(metil) piperidinil, (karboksi)(etil) piperidinil, (karboksi)(triflorometil) piperidinil, (karboksi)(hidroksi) piperidinil, (karboksi)(hidroksimetil) piperidinil, (karboksi)(metoksi) piperidinil, (amino)(karboksi) piperidinil, karboksimetil piperidinil, metoksikarbonil piperidinil, (metoksikarbonil)(metil) piperidinil, (etil)(metoksikarbonil) piperidinil, (isopropil)(metoksikarbonil) piperidinil, (metoksi)(metoksikarbonil) piperidinil, 20 (karboksi)(metoksikarbonil) piperidinil, etoksikarbonil piperidinil, (etoksikarbonil)(floro) piperidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinil, (etoksikarbonil)(triflorometil) piperidinil, (etoksikarbonil)(hidroksimetil) piperidinil, (n-bütoksikarbonil)(metil) piperidinil, (metil)(morfoliniletoksikarbonil) piperidinil, etoksikarbonilmetil piperidinil, metilsülfonil aminokarbonil piperidinil, asetil aminosülfonil piperidinil, metoksi aminokarbonil piperidinil, 25 tetrazolil piperidinil, hidroksiokzadiazolil piperidinil, aminosülfonil piperidinil, piperazinil, siyanoetilpiperazinil, trifloroetilpiperazinil, metilsülfonilpiperazinil, metilsülfoniletilpiperazinil, okzopiperazinil, asetilpiperazinil, karboksipiperazinil, tert-bütoksikarbonil piperazinil, karboksimetilpiperazinil, karboksietilpiperazinil, etoksikarbonilmetilpiperazinil, etoksikarboniletilpiperazinil, tetrazolilmetilpiperazinil, triokzoheksahidro[1.2.5]tiadiazol[2,3- 30 a]pirazinil, morfolinil, dimetilmorfolinil, hidroksimetilmorfolinil, karboksimorfolinil, (karboksi)(metil)morfolinil, karboksimetilmorfolinil, tiomorfolinil, okzotiomorfolinil, diokzotiomorfolinil, karboksiazepanil, karboksiokzazepanil, okzodiazepanil, (metil)(okzo)diazepanil, diokzotiadiazepanil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, 35 etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, etoksikarbonil-3-

azabisiklo[4.1.0]heptanil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2]oktanil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, karboksi-3-okza-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil, karboksi-5-azaspiro[2.3]heksanil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3]heksanil, karboksi-5-azaspiro[2.4]heptanil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.4]oktanil, 2-okza-6-azaspiro[3.5]nonanil, 2-okza-7-azaspiro[3.5]nonanil ya da (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil'i temsil eder.

R²¹ ifadesinin seçilen değerleri, hidroksiisopropil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanil, karboksi-bisiklo[3.1.0]heksanil, (karboksi)(metil) piperidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinil, piperazinil, okzopiperazinil, morfolinil, okzodiazepanil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil içermektedir.

R²¹ ifadesinin temsil teşkil eden değerleri hidroksiisopropil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanil, (karboksi)(metil) piperidinil, (etoksikarbonil)(metil) piperidinil, piperazinil, morfolinil, okzodiazepanil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil ve metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R²¹ ifadesi hidroksi(C₁₋₆) alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R²¹ ifadesi hidroksiisopropil'i temsil eder, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il temsil eder.

Genel olarak, R²² ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R²² ifadesi hidrojen, kloro ya da metil'i temsil eder.

Tipik olarak, R²² ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

Bir uygulamada, R²² ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R²² ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R²² ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R²² ifadesi floro'yu temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R²² ifadesi kloro'yu temsil eder.

Genel olarak, R²³ ifadesi hidrojen ya da C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

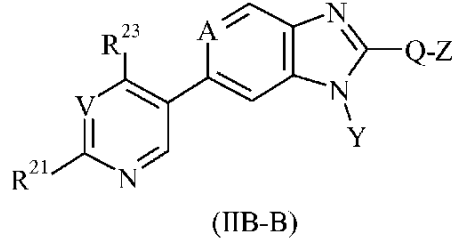
Uygun bir şekilde, R²³ ifadesi hidrojen, metil, triflorometil ya da metoksi'yi temsil eder.

Tipik olarak, R²³ ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

Bir uygulamada, R²³ ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R²³ ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R²³ ifadesi triflorometil'i temsil eder. İlave bir uygulamada, R²³ ifadesi C₁₋₆ alkoksi, özellikle de metoksi'yi temsil eder.

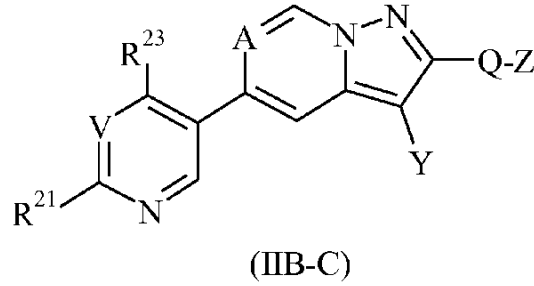
Yukarıda formül (IIA-B)'ye ait bileşiklerin belirli bir alt-grubu, formül (IIB-B)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların

solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:



5 içerisinde A, Y, Q, Z, V, R²¹ ve R²³ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Yukarıda formül (IIA-C)'ye ait bileşiklerin belirli bir alt-grubu, formül (IIB-C), 'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:

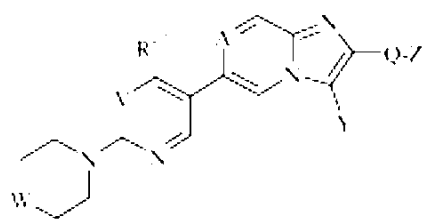


10

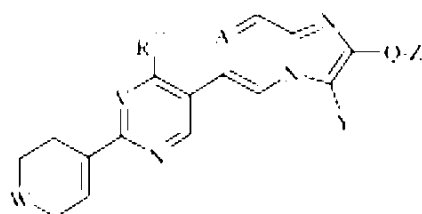
içerisinde A, Y, Q, Z, V, R²¹ ve R²³ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Yukarıda formül (IIB-A)'ye ait bileşiklerin belirli bir alt-grubu, formüller (IIC-A), (IID-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A) ve (IIL-A)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da

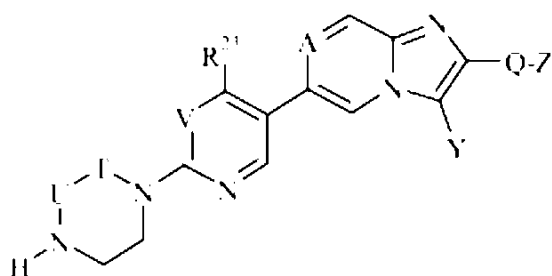
15 bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:



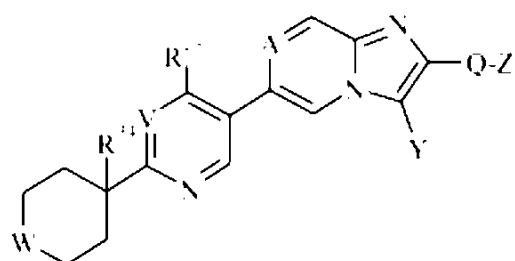
(IIC-A)



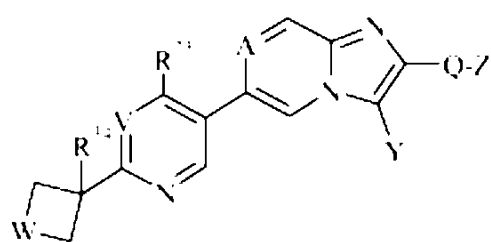
(IID-A)



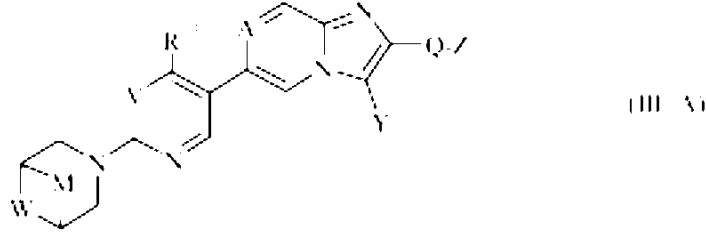
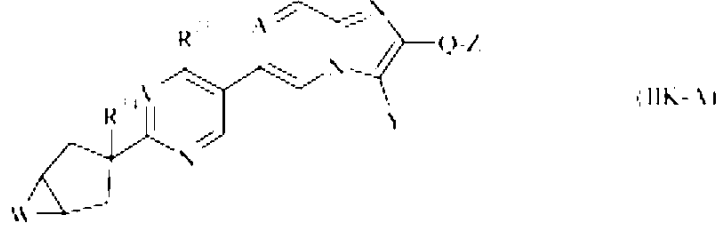
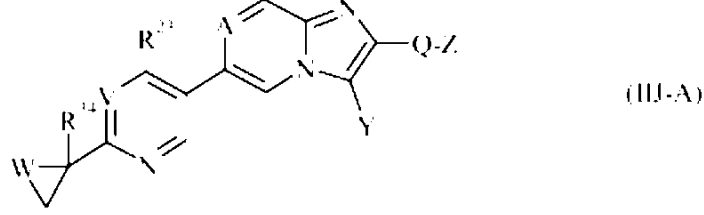
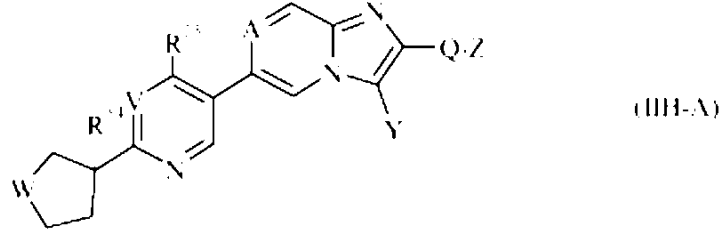
(IIE-A)



(IIF-A)



(IIG-A)



içerisinde

T ifadesi -CH₂- ya da -CH₂CH₂-'yi temsil eder;

5 U ifadesi C(O) ya da S(O)₂'yi temsil eder;

W ifadesi O, S, S(O), S(O)₂, S(O)(NR⁶), N(R³¹) ya da C(R³²)(R³³)'ü temsil eder;

-M- ifadesi -CH₂- ya da -CH₂CH₂-'yi temsil eder;

R³¹ ifadesi, hidrojen, siyano(C₁₋₆) alkil, C₁₋₆ alkil, triflorometil, trifloroetil, C₁₋₆ alkilsülfonil, (C₁₋₆) alkilsülfonil(C₁₋₆) alkil, formil, C₂₋₆ alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C₁₋₆) alkil, C₂₋₆ alkoksikarbonil, C₂₋₆ alkoksikarbonil(C₁₋₆) alkil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım
10 Ω, -(C₁₋₆) alkil-Ω, aminokarbonil, C₁₋₆ alkil aminokarbonil, di(C₁₋₆) alkil aminokarbonil, aminosülfonil ya da di(C₁₋₆) alkil aminosülfonil temsil eder;

R^{32} ifadesi, hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, formil, C_{2-6} alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6}) alkil, aminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil, [(C_{1-6}) alkil][N-(C_{1-6}) alkil]sülfoksiminil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım Ω , ya da -(C_{1-6}) alkil- Ω temsil eder:

- 5 R^{33} ifadesi hidrojen, halojen, C_{1-6} alkil, triflorometil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, amino ya da karboksi'yi temsil eder;

R^{34} ifadesi hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkil amino, di(C_{1-6}) alkil amino, (C_{2-6}) alkilkarbonil amino, (C_{2-6}) alkilkarbonil amino(C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkilsülfonil amino ya da (C_{1-6}) alkilsülfonil amino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ve

A, Y, Q, Z, V, R^6 , R^{23} ve Ω ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bunun içinde açıklanan (IIC-A), (IID-A), (IIE-A), (IIF-A), (IIG-A), (IIH-A), (IIJ-A), (IIK-A) ve (IIL-A) formüllerinin bileşiklerine ait ayrıca uygulamalar ve bakış açıları aşağıda ifade edilmektedir.

- 15 Birinci bir uygulamada, T ifadesi $-CH_2-$ 'yi temsil eder. İkinci bir uygulamada, T ifadesi $-CH_2CH_2-$ 'yi temsil eder.

Birinci bir uygulamada, U ifadesi C(O)'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, U ifadesi S(O)₂'yi temsil eder.

Genel olarak, W ifadesi O, S(O)₂, N(R^{31}) ya da C(R^{32})(R^{33}) 'ü temsil eder.

- 20 Tipik olarak, W ifadesi O, N(R^{31}) ya da C(R^{32})(R^{33}) 'ü temsil eder.

Birinci bir uygulamada, W ifadesi O'ni temsil eder. İkinci bir uygulamada, W ifadesi S'yi temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, W ifadesi S(O)'ni temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, W ifadesi S(O)₂'yi temsil eder. Beşinci bir uygulamada, W ifadesi S(O)(NR⁶)'yi temsil eder. Altıncı bir uygulamada, W ifadesi N(R^{31})'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, W ifadesi

- 25 C(R^{32})(R^{33})'ü temsil eder.

Bir uygulamada, -M- ifadesi $-CH_2-$ 'yi temsil eder. Başka bir uygulamada, -M- ifadesi $-CH_2CH_2-$ 'yi temsil eder.

Tipik olarak, R^{31} ifadesi hidrojen, siyano(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, triflorometil, trifloroetil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, formil, C_{2-6} alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil, C_{2-6} alkoksikarbonil- (C_{1-6}) alkil, tetrazolil(C_{1-6}) alkil, aminokarbonil, C_{1-6} alkil aminokarbonil, di(C_{1-6}) alkil aminokarbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkil aminosülfonil ya da di(C_{1-6}) alkil aminosülfonil'i temsil eder.

R^{31} ifadesine ait tipik değerleri hidrojen, siyanoetil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil,

metilsülfonil, metilsülfoniletil, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, tetrazolilmetil, aminokarbonil, metil aminokarbonil, dimetil aminokarbonil, aminosülfonil, metil aminosülfonil ve dimetil aminosülfonil'i içermektedir.

5 R^{31} ifadesine ait belirli bir değeri hidrojen olmaktadır.

Genel olarak, R^{32} ifadesi, halojen, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6}) alkil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım Ω ya da $-(C_{1-6})$ alkil- Ω temsil eder.

10 Tipik olarak, R^{32} ifadesi, hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, formil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksikarbonil, C_{2-6} alkoksikarbonil(C_{1-6}) alkil, aminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil, [(C_{1-6}) alkil][N-(C_{1-6}) alkil]sülfoksiminil, (C_{1-6}) alkilsülfonil aminokarbonil, (C_{2-6}) alkilkarbonil aminosülfonil, (C_{1-6})alkoksi aminokarbonil, tetrazolil ya da hidroksiokzadiazolil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{32} ifadesi karboksi ya da C_{2-6} alkoksikarbonil'i temsil eder.

15 R^{32} ifadesine ait tipi değerler, hidrojen, floro, siyano, hidroksi, hidroksimetil, metilsülfonil, formil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-bütoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, metoksikarboniletil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, aminosülfonil, metilsülfoksiminil, (metil)(N-metil)sülfoksiminil, metilsülfonil aminokarbonil, asetil aminosülfonil, metoksi aminokarbonil, tetrazolil ve hidroksiokzadiazolil'i
20 içermektedir.

R^{32} ifadesinin uygun değerleri, karboksi, metoksikarbonil ve etoksikarbonil.

Seçilmiş bir uygulamada, R^{32} ifadesi karboksi'yi temsil eder.

Genel olarak, R^{33} ifadesi hidrojen, halojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{33} ifadesi hidrojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder.

25 R^{33} ifadesine ait seçilen değerler hidrojen, floro, metil, etil, isopropil, triflorometil, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, amino ve karboksi'yi içermektedir.

R^{33} ifadesine ait belirli değerler hidrojen ve metil'i içermektedir.

Birinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi floro'yu temsil eder.

30 Üçüncü bir uygulamada, R^{33} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi metil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{33} ifadesi etil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{33} ifadesi isopropil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{33} ifadesi triflorometil'i temsil eder. Beşinci bir

uygulamada, R^{33} ifadesi hidroksi'yi temsil eder. Altıncı bir uygulamada, R^{33} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi hidroksimetil'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi metoksi'yi temsil eder. Sekizinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi amino'yu temsil eder. Dokuzuncu bir uygulamada, R^{33} ifadesi karboksi'yi temsil eder.

Birinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{34} ifadesi floro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^{34} ifadesi halo(C_{1-6}) alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{34} ifadesi florometil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{34} ifadesi hidroksi'yi temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder, özellikle de metoksi. Altıncı bir uygulamada, R^{34} ifadesi C_{1-6} alkiltio'yu temsil eder, özellikle de metiltio. Yedinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi C_{1-6} alkilsülfinil'i temsil eder, özellikle de metilsülfinil. Sekizinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi C_{1-6} alkilsülfonil'i temsil eder, özellikle de metilsülfonil. Dokuzuncu bir uygulamada, R^{34} ifadesi amino'yu temsil eder. Onuncu bir uygulamada, R^{34} ifadesi C_{1-6} alkil amino'yu temsil eder, özellikle de metil amino. Onbirinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi di(C_{1-6}) alkil amino'yu temsil eder, özellikle de dimetil amino. Onikinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi (C_{2-6}) alkilkarbonil amino'yu temsil eder, özellikle de asetil amino. Onüçüncü bir uygulamada, R^{34} ifadesi (C_{2-6}) alkilkarbonil amino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder, özellikle de asetil aminometil. Ondördüncü bir uygulamada, R^{34} ifadesi (C_{1-6}) alkilsülfonil amino'yu temsil eder, özellikle de metilsülfonil amino. Onbeşinci bir uygulamada, R^{34} ifadesi (C_{1-6}) alkilsülfonil amino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder, özellikle de metilsülfonil aminometil.

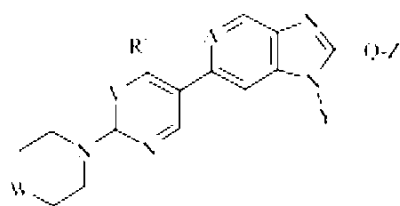
Tipik olarak, R^{34} ifadesi, hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, hidroksi ya da (C_{2-6}) alkilkarbonil amino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder.

R^{34} ifadesine ait seçilen değerler, hidrojen, floro, florometil, hidroksi, metoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, amino, metil amino, dimetil amino ve asetil aminometil'i içermektedir.

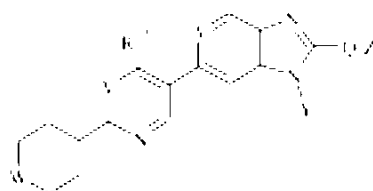
R^{34} ifadesine ait belirli değerler, hidrojen, floro, florometil, hidroksi ve asetil aminometil'i içermektedir.

Uygun bir şekilde, R^{34} ifadesi hidrojen ya da hidroksi'yi içermektedir.

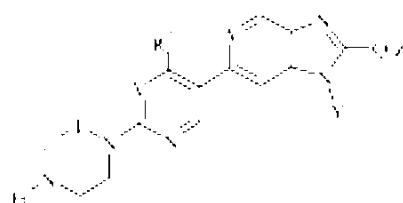
Yukarıda formül (IIB-B)'ye ait bileşiklerin belirli alt-grupları, formüller (IIC-B), (IID-B), (IIE-B), (IIF-B), (IIG-B), (IIH-B), (IIJ-B), (IIK-B) ve (IIL-B)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:



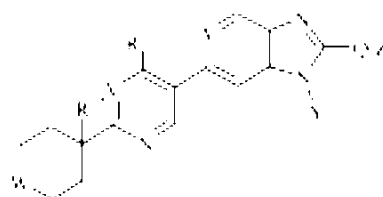
(IIc-B)



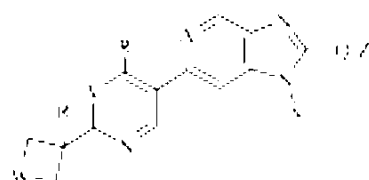
(IIId-B)



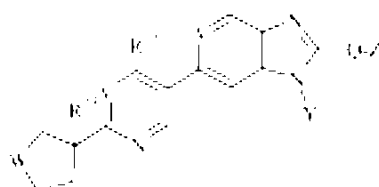
(IIe-B)



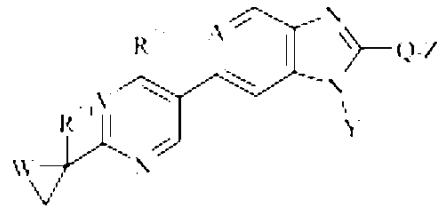
(IIIf-B)



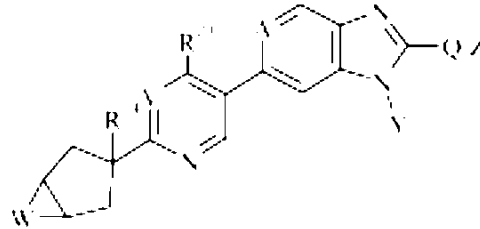
(IIg-B)



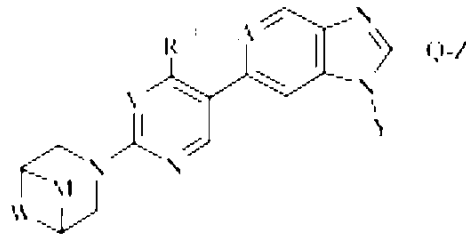
(IIh-B)



(II-B)



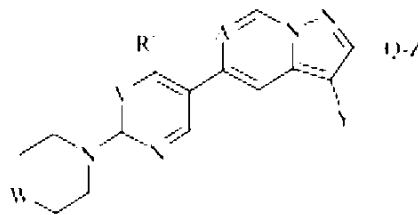
(IIK-B)



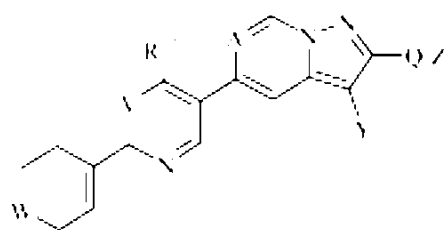
(III-B)

içerisinde A, Y, Q, Z, M, T, U, V, W, R²³ ve R³⁴ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

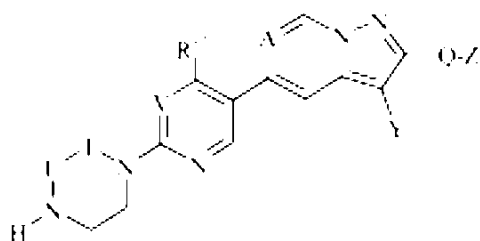
Yukarıda formül (IIB-C)'ye ait bileşiklerin belirli alt-grupları, formüller (IIC-C), (IID-C), (IIE-C), (IIF-C), (IIG-C), (IIH-C), (IIJ-C), (IIK-C) ve (IIL-C)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidi
 5 ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların bir glukuronid türevi ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:



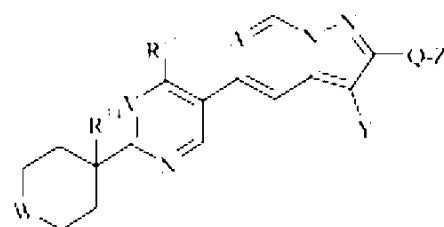
(IIC-C)



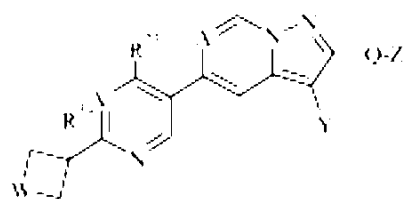
(III-C)



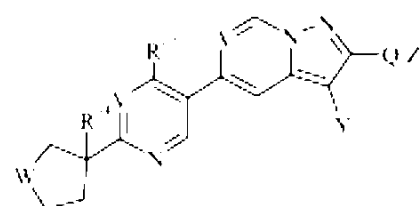
(III-C')



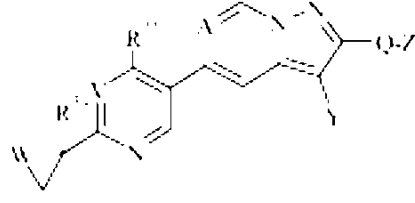
(III-C'')



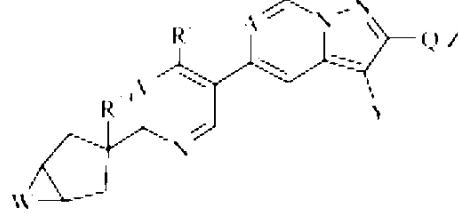
(III-C''')



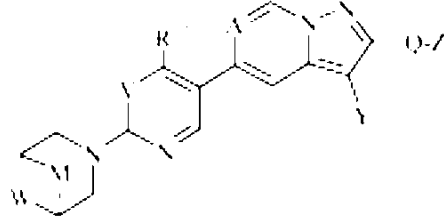
(III-C'')



(III-C)



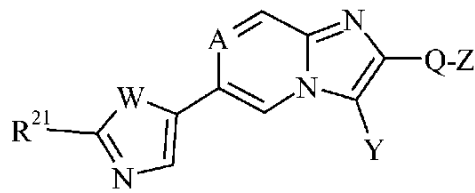
(III-C)



(III-C)

içerisinde A, Y, Q, Z, M, T, U, V, W, R²³ ve R³⁴ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Yukarıda formül (IIA-A)'ye ait bileşiklerin alternatif bir alt-grubu, formül (IIM-A)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların glukuronid türevleri ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:

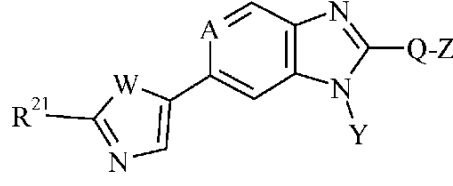


(IIM-A)

içerisinde

A, Y, Q, Z, W ve R²¹ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

- 10 Yukarıda formül (IIA-B)'ye ait bileşiklerin alternatif bir alt-grubu, formül (IIM-B)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların glukuronid türevleri ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:

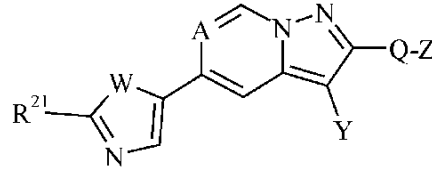


(IIM-B)

içerisinde

A, Y, Q, Z, W ve R^{21} ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

- 5 Yukarıda formül (IIA-C)'ye ait bileşiklerin alternatif bir alt-grubu, formül (IIM-C)'ye ait bileşikler ya da bunların bir N-oksidleri ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatları ya da bunların glukuronid türevleri ya da bunların bir ko-kristali ile temsil edilmekte olup:



(IIM-C)

içerisinde

- 10 A, Y, Q, Z, W ve R^{21} ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Formül (IIM-A), (IIM-B), (IIM-C)'ye spesifik referans ile, W tamsayısı uygun bir şekilde O, S ya da $N-R^{31}$ olmaktadır, özellikle de S ya da $N-R^{31}$ olmaktadır.

- 15 Mevcut buluşa uygun spesifik yeni bileşikler, eşlik eden Örneklerde hazırlanışı tarif edilen bileşiklerin her birini, bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarını ve bunların ko-kristallerini içerir.

Mevcut buluşa uygun bileşikler, çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde ve/veya önlenmesinde faydalıdır. Bunlar, otoimmün ve enflamatuar bozukluklarını; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarını; ağrı ve nosiseptif bozukluklarını; kardiyovasküler hastalıkları; metabolik bozukluklarını; oküler bozuklukları; ve onkolojik bozuklukları içerir.

- 20 Enflamatuar ve otoimmün hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıklarını, otoimmün endokrin hastalıklarını ve organa özgü otoimmün hastalıkları içerir. Sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE), sedef hastalığı, psöriatik artropati, vaskülit, polimiyozit, skleroderma, multipl skleroz, sistemik skleroz, ankilozan spondilit, romatoid artrit, spesifik

olmayan enflamatuvar artrit, jüvenil enflamatuvar artrit, jüvenil idiyopatik artrit (bunların oligoartiküler ve poliartiküler formlar dahil olmak üzere), kronik hastalık (ACD) anemi, Still hastalıkları (genç ve/veya yetişkin başlangıçlı), Behçet hastalığı ve Sjögren sendromu içerir. Otoimmün endokrin bozuklukları, tiroiditi içerir. Organa-özgü otoimmün hastalıklar, Addison hastalığı, hemolitik ya da zararlı anemi, akut böbrek hasarı (AKI; sisplatin kaynaklı AKI dahil olmak üzere), diyabetik nefropati (DN), obstrüktif üropati (sisplatin kaynaklı obstrüktif dahil olmak üzere), glomerülonefrit (Goodpasture sendromu, immün kompleks-aracılı glomerülonefrit ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili glomerülonefrit dahil olmak üzere), lupus nefriti (LN), minimal değişim hastalığı, Graves hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, belirsiz kolit ve pouchitis dahil olmak üzere), pemfigus, atopik dermatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün pnömoni, otoimmün kardit, myastenia gravis, spontan infertilite, osteoporoz, osteopeni, eroziv kemik hastalığı, kondrit, kıkırdak dejenerasyonu ve/veya yıkımı, fibrozan bozukluklar (çeşitli karaciğer ve pulmoner fibroz formları dahil olmak üzere), astım, rinit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, ateş, kas distrofisi (Duchenne kas distrofisi dahil olmak üzere) ve organ nakli reddi (böbrek allogreft reddi dahil olmak üzere) içerir.

Nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer hastalığını, Parkinson hastalığını, Huntington hastalığını, iskemi, felç, amiotrofik lateral skleroz, omurilik yaralanması, kafa travması, nöbet ve epilepsiyi içerir.

Kardiyovasküler bozukluklar, tromboz, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, kalbin düzensiz kasılması (örn. kalp yetmezliği sırasında) ve cinsel bozukluklar (erektil disfonksiyon ve kadın cinsel işlev bozukluğu dahil olmak üzere) içerir. TNF α fonksiyonunun modülatörleri de aynı zamanda miyokard enfarktüsünün tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanılabilir (bakınız, J.J. Wu ve diğ., JAMA, 2013, **309**, 2043-2044 sayılı belge).

Metabolik bozukluklar, diyabeti (insüline bağımlı diabetes mellitus ve genç diyabet dahil olmak üzere), dislipidemi ve metabolik sendromu içerir.

Oküler bozukluklar, retinopati (diyabetik retinopati, proliferatif retinopati, proliferatif olmayan retinopati ve prematüre retinopatisi dahil olmak üzere), maküler ödem (diyabetik maküler ödem dahil olmak üzere), yaşa bağlı maküler dejenerasyon (ARMD), vaskülarizasyon (komeal vaskülarizasyon, neovaskülarizasyon dahil olmak üzere), retinal ven tıkanıklığı ve çeşitli üveit ve keratit formlarını içerir.

Akut ya da kronik olabilen onkolojik bozukluklar, proliferatif bozukluklarını, özellikle de kanser ve kansere bağlı komplikasyonları (iskelet komplikasyonları, kaşeksi ve anemi dahil olmak üzere) içerir. Belirli kanser kategorileri, hematolojik malignite (lösemi ve lenfoma dahil olmak

üzere) ve hematolojik olmayan malignite (katı tümör kanseri, sarkom, meningioma, glioblastoma multiforme, nöroblastom, melanom, gastrik karsinom ve renal hücreli karsinom dahil olmak üzere) içerir. Kronik lösemi, miyeloid ya da lenfoid olabilir. Lösemi çeşitleri, lenfoblastik T hücreli lösemi, kronik miyeloid lösemi (KML), kronik lenfositik/lenfoid lösemi (KLL), kılı hücreli lösemi, akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyelojenöz lösemi (AML), miyelodisplastik, kronik nötrofilik lösemi, akut lenfoblastik T hücreli lösemi, plazmasitom, immünoblastik büyük hücreli lösemi, mantolu hücreli lösemi, multipl miyelom, akut megakaryoblastik lösemi, akut megakaryositik lösemi, promyelositik lösemi ve eritrolösemi içerir. Lenfoma çeşitleri, malign lenfoma, Hodgkin lenfoması, Hodgkin lenfoması, Hodgkin dışı lenfoma, lenfoblastik T hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, foliküler lenfoma, MALT 1 lenfoma ve marjinal bölge lenfomasını içerir. Hematolojik olmayan malignitenin çeşitleri, prostat, akciğer, meme, rektum, kolon, lenf bezi, mesane, böbrek, pankreas, karaciğer, yumurtalık, rahim, serviks, beyin, cilt, kemik, mide ve kas kanserini içerir. TNF α fonksiyonunun modülatörleri de aynı zamanda, TNF'nin güçlü antikanser etkisinin güvenliğini arttırmak için de kullanılabilir (bakınız F.V. Hauwermeiren ve diğ., J. Clin. Invest., 2013, **123**, 2590-2603).

Mevcut buluş aynı zamanda, bir farmasötik kompozisyonu sunmakta olup içerisinde yukarıda tarif edildiği gibi buluşa göre bir bileşiği ya da bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilen taşıyıcılar ile birlikte farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını içerir.

Buluşa göre farmasötik kompozisyonlar, oral, bukkal, parenteral, nazal, topikal, ofitalmik ya da rektal uygulama için uygun bir formunu alabilir ya da inhalasyon ya da insüflasyon yoluyla uygulama için uygun bir formunu alabilir.

Oral uygulama için, farmasötik kompozisyonlar, örneğin bağlayıcı maddeler (örneğin önceden jelatinleştirilmiş mısır nişastası, polivinilpirrolidon ya da hidroksipropil metil selülöz); dolgu maddeleri (örn. laktoz, mikrokristalin selülöz ya da kalsiyum hidrojenfosfat); lubrikantlar (örn. magnezyum stearat, talk ya da silika); parçalayıcı maddeler (örn. patates nişastası ya da sodyum glikolat); ya da ıslatıcı ajanlar (örn. sodyum lauril sülfat) gibi farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanlar ile birlikte konvansiyonel yollarla hazırlanan örneğin tabletler, pastiller ya da kapsüller formunu alabilir. Tabletler, teknikte iyi bilinen metotlar ile kaplanabilir. Oral uygulama için sıvı preparatlar, örneğin, solüsyonlar, şuruplar ya da süspansiyonlar formunu alabilir ya da kullanımdan önce suyla ya da başka bir uygun araçla sulandırılması için kuru bir ürün olarak sunulabilir. Bu tür sıvı preparatlar, örneğin süspansiyon hale getirici maddeler, emülsifiye edici maddeler, sulu olmayan araçlar ya da koruyucular gibi farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddeleri ile konvansiyonel vasıtalar ile hazırlanabilir. Preparatlar da aynı zamanda uygun şekilde tampon tuzları, lezzet verici ajanlar, renklendirici ajanlar ya

da tatlandırıcı ajanları içerebilir.

Oral uygulama için preparatlar, aktif bileşiğin kontrollü salınımını sağlamak için uygun şekilde formüle edilebilir.

5 Bukkal uygulama için, kompozisyonlar konvansiyonel bir şekilde formüle edilmiş tabletler ya da pastiller formunu alabilir.

Formül (IA), (IB) ya da (IC)'ye ait bileşikler, enjeksiyon yoluyla, örn. bolus enjeksiyon ya da infüzyon yoluyla parenteral uygulama için formüle edilebilir. Enjeksiyon için formülasyonlar birim dozaj formunda, örn. cam ampullerde ya da çok dozlu konteynirlerde, örn. cam flakonlar, sunulmuş olabilir. Enjeksiyon için kompozisyonlar, yağlı ya da sulu araçlarda 10 süspansiyonlar, çözelti ya da emülsiyonlar gibi formları alabilir ve süspansiyon hale getirici, dengeleyici, koruyucu ve/veya dağıtıcı ajanlar gibi formüle edici ajanları içerebilir. Alternatif olarak, aktif içerik, kullanımdan önce uygun bir araç ile, örn. steril pirojen içermeyen su gibi, sulandırılması için toz formunda olabilir.

Yukarıda tarif edilen formülasyonlara ilave olarak, formül (IA), (IB) ya da (IC)'ye ait bileşikler, 15 depo preparatları olarak da aynı zamanda formüle edilebilir. Bu tür uzun etkili formülasyonlar, implantasyon yoluyla ya da intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

Nazal uygulama ya da inhalasyon yoluyla uygulama için, mevcut buluşa uygun bileşikler, basınçlı paketler ya da bir nebulizör için bir aerosol sprey sunumu formunda uygun bir itici ile, 20 örn. diklorodiflorometan, florotriklorometan, diklorotetrafloroetan, karbon dioksit ya da diğer başka bir uygun gaz ya da gaz karışımları ile uygun bir şekilde tatbik edilebilir.

Arzu edildiği takdirde, kompozisyonlar, aktif içerik içeren bir ya da daha fazla birim dozaj formu içerebilen bir paket ya da dağıtım cihazı içinde sunulabilmektedir. Paket ya da dağıtım cihazına uygulama talimatı eşlik edebilir.

Topikal uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir ya da daha fazla farmasötik 25 olarak kabul edilebilir taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmiş ya da çözünmüş aktif bileşeni içeren uygun bir merhem içinde uygun bir şekilde formüle edilebilir. Belirli taşıyıcılar, örneğin mineral yağı, sıvı petrol, propil glikol, polioksietilen, polioksipropilen, emülsifiye edici balmumu ve suyu içerir. Alternatif olarak, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı maddelerde süspansiyon hale getirilmiş ya da 30 çözünmüş aktif bileşeni içeren uygun bir losyonda formüle edilebilir. Belirli taşıyıcılar, örneğin mineral yağ, sorbitan monostearat, polisorbitat 60, setil ester balmumu, setearil alkol, benzil alkol, 2-oktildodekanol ve su içerir.

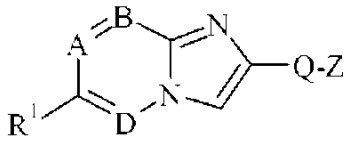
Ofitalmik uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, izotonik, pH ayarlı steril tuzlu suda mikronize süspansiyonlar halinde uygun bir şekilde, ya bakteri öldürücü ya da mantar

öldürücü ajan gibi, örneğin fenilmerkürük nitrat, benzilalkonyum klorür ya da klorheksidin asetat, bir koruyucu madde ya da koruyucu madde olmadan mikronize edilmiş süspansiyonlar halinde formüle edilebilir. Alternatif olarak, oftalmik uygulama için bileşikler, vazelin gibi bir merhem halinde formüle edilebilir.

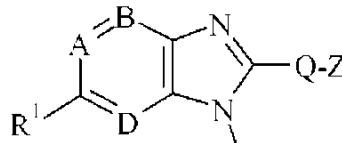
- 5 Rektal uygulama için mevcut buluşta kullanılan bileşikler fitiller olarak uygun bir şekilde formüle edilebilir. Bunlar, aktif bileşenin, oda sıcaklığında katı olan, ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve böylece aktif bileşeni serbest bırakmak için rektumda eriyen uygun bir tahriş edici olmayan ekspiyan ile karıştırılmasıyla hazırlanabilir. Bu tür maddeler, örneğin kakao yağı, balmumu ve polietilen glikolleri içerir.
- 10 Buluşta belirli bir durumun profilaksisi ya da tedavisi için gerekli olan bir kullanım bileşiğinin miktarı, seçilen bileşiğe ve tedavi edilecek hastanın durumuna bağlı olarak değişecektir. Bununla birlikte, genel olarak, günlük dozajlar yaklaşık 10 ng/kg ila 1000 mg/kg arasında, tipik olarak 100 ng/kg ila 100 mg/kg arasında değişebilir, örn. oral ya da bukkal uygulama için vücut ağırlığına göre yaklaşık 0.01 mg/kg ila 40 mg/kg civarında, parenteral uygulama için vücut ağırlığına göre yaklaşık 10 ng/kg ila 50 mg/kg civarında ve yaklaşık 0.05 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında değişebilir, nazal uygulama ya da inhalasyon ya da insüflasyon yoluyla uygulama için yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 1000 mg civarındadır.

Arzu edildiğinde, mevcut buluşa uygun bir bileşik, başka bir farmasötik olarak aktif ajan, örn. metotreksat ya da prednisolon gibi bir anti-enflamatuvar molekül, ile birlikte uygulanabilir.

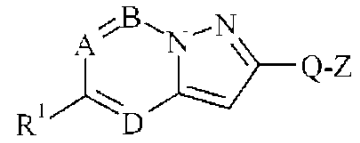
- 20 Yukarıdaki formüller (IA), (IB) ve (IC)'ye ait birleşikler, formül (IIIA), (IIIB) ya da (IIIC)'e ait bir bileşiği ile formül Y-L¹'e ait bir bileşiğin tepkimeye sokulmasını içeren bir işlem ile hazırlanabilir:



(IIIA)



(IIIB)



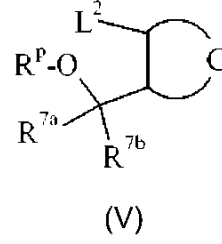
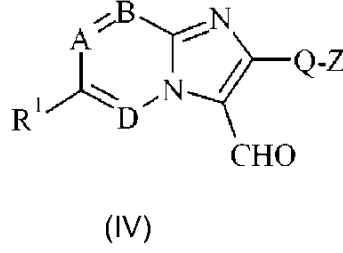
(IIIC)

içerisinde A, B, D, Y, Q, Z ve R¹ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir ve L¹ ifadesi, yer değiştirebilir bir grubu temsil eder.

Yer değiştirebilir bir grup L¹, uygun bir şekilde hidroksi, metoksi ya da dimetil amino olmaktadır.

Prosedür, elverişli bir şekilde piridinium p-toluensülfonat gibi bir asit mevcudiyetinde etkilenmiştir. Reaksiyon, uygun bir çözücü, örn. asetonitril içinde artan bir sıcaklıkta uygun bir şekilde yürütülür.

Alternatif bir prosedürde, içerisinde E ifadesinin -O- temsil ettiği yukarıda formül (IA)'ya ait bileşikler, bir iki-aşamalı prosedür ile hazırlanabilmekte olup şunları içerir: (i) bir formül (IV) bileşiğinin bir formül (V) bileşiği ile tepkimeye sokulması:



- 10 içerisinde A, B, D, G, Q, Z, R¹, R⁷ᵃ ve R⁷ᵇ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir, Rᵖ ifadesi hidrojen ya da a hidroksi-koruyucu grubu temsil eder ve L² ifadesi hidrojen ya da a halojen atomu, örn. bromo temsil eder ya da L² ifadesi -MgBr; akabinde, gerektiğinde, hidroksi-koruyucu grubu Rᵖ çıkarılmasıyla temsil eder ve (ii) bir asit ile işlemi.

Hidroksi-koruyucu grubu Rᵖ, uygun bir şekilde 2-metoksietoksimetil ya da tetrahidropiran-2-il olacaktır.

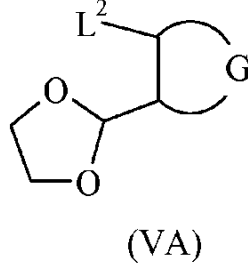
- 15 L² ifadesinin hidrojen ya da a halojen atomunu temsil ettiği yerde, aşama (i) bir baz mevcudiyetinde, örn. n-bütillityum gibi bir organolityum ayırıcı mevcudiyetinde genel olarak gerçekleştirilecektir. Reaksiyon, opsiyonel olarak N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin mevcudiyetinde, örn. tolüen ya da pentan gibi bir hidrokarbon çözücü ya da tetrahidrofuran gibi bir siklik eter gibi uygun bir çözücünde elverişli bir şekilde etkilenmiştir.
- 20 L² ifadesinin -MgBr temsil ettiği yerde, aşama (i) tipik olarak 0 °C bir sıcaklık bölgesinde örn. tetrahidrofuran gibi bir siklik eter gibi uygun bir çözücünde elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

Hidroksi koruyucu grubu Rᵖ kaldırılması, gerektiğinde, örn. hidroklorik asit gibi mineral bir asit ile işleme tabii tutularak elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

- 25 Aşama (ii)'de uygulanan asit tipik olarak hidroklorik asit gibi bir mineral asit olacaktır. Reaksiyon, örn. 1,4-diokzan gibi bir siklik eter gibi uygun bir çözücünde ya da diklorometan gibi klorlanmış bir çözücünde elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

Başka bir prosedürde, içerisinde E ifadesinin -O- temsil ettiği yukarıdaki (IA) bileşikleri ve her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında R⁷ᵃ ve R⁷ᵇ ifadeleri, karbonil

(C=O) ifade eder, bir üç-aşamalı prosedür ile hazırlanabilmekte olup şunları içerir: (i) yukarıda tarif edildiği gibi formül (IV)'e ait bir bileşiğin formül (VA)'ya ait bir bileşik ile reaksiyona sokulması:



- 5 içerisinde L^2 ifadesi yukarıda tarif edildiği gibidir; (ii) elde edilen materyalin moleküller arası siklizasyonu ardından siklik ketal koruyucu grubun ayrılması; ve (iii) böylece elde edilen materyalin oksidasyonu.

Aşama (i), bileşikler (IV) ve (V) arasındaki reaksiyon için yukarıda tarif edilenlere benzer koşullar altında uygun bir şekilde gerçekleştirilebilir.

- 10 Aşama (ii) elverişli bir şekilde bir mineral asit ile işlem den geçirilerek gerçekleştirilebilir, örn. hidroklorik asit.

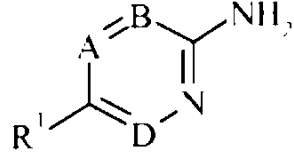
(iii) aşamasında kullanılan oksitleyici ajan, uygun bir şekilde tetrapropilamonyum peruten olacaktır.

- 15 Yukarıdaki formül (IV)'e ait ara ürünler, yukarıda tarif edildiği gibi formül (IIIA)'ye ait bir bileşiğin fosforlu oksiklorit ve N,N-dimetil-formamid ile işleme tabii tutulmasıyla hazırlanabilir.

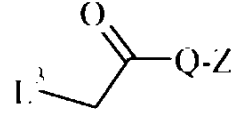
- 20 Alternatif olarak, yukarıdaki formül (IV)'e ait ara ürünler, bir iki aşamalı prosedür ile hazırlanabilmekte olup şunları içerir: (i) yukarıda tarif edildiği gibi formül (IIIA)'e ait bir bileşiğin formaldehit ile işlemi; ve (ii) bir oksitleyici ajan ile, örn. Dess-Martin periodinan ile elde edilen bileşiğin işlemi.

İçerisinde L^2 ifadesinin $-MgBr$ ifade ettiği formüller (V) ve (VA)'e ait ara ürünler, içerisinde L^2 ifadesinin magnezyum ile işleme tabii tutularak bromo'yu ifade ettiği karşılık gelen bileşikten hazırlanabilir. Reaksiyon uygun bir çözücü içinde, örn. tetrahidrofuran gibi bir siklik eter içinde artan bir sıcaklıkta elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

- 25 Yukarıdaki formül (IIIA)'e ait ara ürünler, formül (VI)'e ait bir bileşiğin formül (VII)'e ait bir bileşik ile ya da örn. dimetil asetal türevi gibi bunların bir asetal türevi ile reaksiyona sokularak hazırlanabilir:



(VI)



(VII)

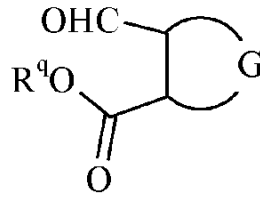
içerisinde A, B, D, Q, Z ve R¹ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir ve L³ ifadesi bir uygun bir ayrılan grubu temsil eder.

Ayrılan grup L³ ifadesi tipik olarak bir halojen atomudur, örn.. kloro ya da bromo.

- 5 Reaksiyon, uygun bir çözücü içinde, örn. etanol ya da isopropanol gibi bir C₁₋₄ alkanol içinde artan bir sıcaklıkta elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

Başka bir prosedürde, içerisinde E ifadesinin -O- temsil ettiği yukarıdaki (IA) bileşikleri ve her ikisinin de bağlı olduğu karbon atomu ile birlikte alındığında R^{7a} ve R^{7b} ifadeleri, karbonil (C=O) ifade eder, yukarıda tarif edildiği gibi formül (IIIA)'e ait bir bileşiğin formül (VB)'ye ait

- 10 bir bileşik ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir:



(VB)

içerisinde G ifadesi yukarıda tarif edildiği gibidir ve R⁹ ifadesi C₁₋₆ alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R⁹ ifadesi metil ya da etil'i temsil eder. Bir uygulamada, R⁹ ifadesi metil'i

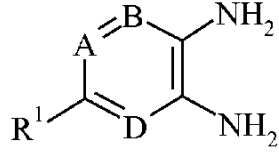
- 15 temsil eder.

Bir başka uygulamada, R⁹ ifadesi etil'i temsil eder.

Reaksiyon, uygun bir çözücü içinde, örn. 1,4-diokzan gibi bir siklik eter içinde artan bir sıcaklıkta elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

Yukarıdaki formül (IIIB)'ye ait ara ürünler, formül Z-Q-CO₂H'e ait bir bileşiğin ya da bunların bir karboksilat tuzunun (örn. lityum, sodyum ya da potasyum gibi bir alkali metali ile bir karboksilat tuzu) formül (VIII)'e ait bir bileşik ile reaksiyona sokularak hazırlanabilir:

- 20



(VIII)

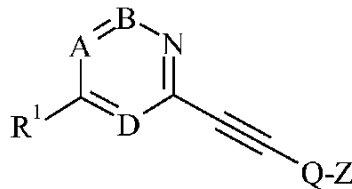
içerisinde Q, Z, A, B, D ve R¹ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Reaksiyon avantajlı bir şekilde, 1-[bis(dimetil amino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-
 5 piridinyum 3-oksit hekzaflorofosfat (HATU) gibi bir peptid eşleyici ayıraç mevcudiyetinde,
 opsiyonel olarak örn. N,N-diisopropiletilamin gibi bir organik baz gibi uygun bir baz
 mevcudiyetinde gerçekleştirilmiş olabilir. Reaksiyon, örn. N,N-dimetilformamid ya da
 diklorometan gibi bir klorlanmış çözücü gibi artan bir sıcaklıkta ya da ambiyant sıcaklıkta
 elverişli bir şekilde etkilenebilir. Böylece elde edilen ürün uygun bir şekilde bir asit ile, ideal
 10 olarak asetik asit gibi bir organik asit ile ya da hidroklorik asit gibi bir mineral asit ile tipik
 olarak artan bir sıcaklıkta işleme tabii tutulur.

Alternatif olarak, reaksiyon, 1-(3-dimetil aminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorit (EDC) gibi
 bir eşleyici ayıraç mevcudiyetinde, tipik olarak örn. diklorometan gibi klorlanmış bir çözücü
 gibi uygun bir çözücü içinde tipik olarak ambiyant sıcaklıkta, örn. trietilamin gibi bir organik
 baz gibi uygun bir baz mevcudiyetinde elverişli bir şekilde etkilenebilmektedir.
 15 Alternatif olarak, reaksiyon, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit mevcudiyetinde artan bir
 sıcaklıkta elverişli bir şekilde etkilenebilmektedir.

Alternatif olarak, reaksiyon örn. metanol gibi bir C₁₋₄ alkanol gibi bir düşük alkanol
 mevcudiyetinde artan bir sıcaklıkta elverişli bir şekilde etkilenebilmektedir.

Yukarıdaki formül (IIC)'e ait bileşikler, bir iki aşamalı prosedür ile hazırlanabilmekte olup
 20 şunları içerir: (i) formül H₂N-L⁴ 'e ait bir bileşiğin formül (IX)'e ait bir bileşik ile reaksiyona
 sokulması:



(IX)

içerisinde A, B, D, Q, Z ve R¹ ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir ve L³ ifadesi uygun bir

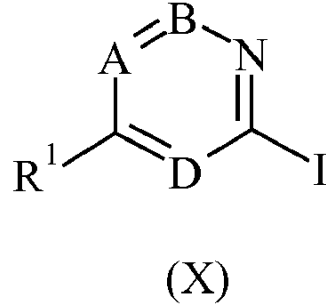
ayırıcı grubunu temsil eder; ve (ii) bir baz ile işlem.

Ayırıcı grup L^4 ifadesi tipik olarak bir arilsülfonat kısmıdır, örn. 2,4,6-trimetil-benzensülfonat.

- 5 Aşama (i), örn. etanol gibi bir C_{1-4} alkanol gibi uygun bir çözücü içinde bir ambiyant sıcaklıkta elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir.

Aşama (ii), örn. etanol gibi bir C_{1-4} alkanol gibi uygun bir çözücü içinde artan bir sıcaklıkta elverişli bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Reaksiyonda uygulanan baz uygun bir şekilde örn. potasyum karbonat gibi bir alkalın toprak metal karbonat gibi bir inorganik baz olacaktır.

- 10 Yukarıdaki formül (IX)'e ait ara ürünler, formül $H-C=C-Q-Z$ 'e ait bir bileşiğin formül (X)'e ait bir bileşik ile reaksiyona sokularak hazırlanabilir:



içerisinde A, B, D, Q, Z ve R^1 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir; bir geçiş metal katalizör mevcudiyetinde.

- 15 Yukarıdaki reaksiyonda kullanılan geçiş metali katalizörü, uygun bir şekilde [1,1'-bis (difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II) gibi bir paladyum kompleksidir. Reaksiyon ambiyant sıcaklığında bir bakır(I) tuzu, örn. bakır(I) iyodür, ve bir baz, uygun olarak trietilamin gibi bir organik baz mevcudiyetinde uygun bir şekilde gerçekleştirilir.

- 20 Ticari olarak bulunmadıkları durumlarda, formül (VB), (VI), (VII), (VIII), (X)'in başlangıç materyalleri, eşlik eden Örneklerde tarif edilenlere benzer metotlar ile ya da teknikte iyi bilinen standart metotlar ile hazırlanabilir.

- 25 Başlangıç olarak yukarıdaki işlemlerin herhangi birinden elde edilen herhangi bir formül (IA) ya da (IB) bileşiklerinin, uygun olduğunda, teknikte bilinen teknikler ile daha sonra başka bir formül (IA) ya da (IB) bileşiklerine ayrılabilmesi anlaşılmalıdır. Örnek olarak, içerisinde E ifadesinin $-C(O)-$ temsil ettiği bir bileşik, içerisinde E ifadesinin $-CH(OH)-$ temsil ettiği, sodyum borohidrid gibi bir indirgeyici ajan ile işleme tabii tutularak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

İçerisinde E ifadesinin $-\text{CH}(\text{OH})-$ temsil ettiği bir bileşik, içerisinde E ifadesinin CH_2- temsil ettiği, asetik asit içerisinde elemental iyodür ve fosfinik asit ile ısıtılarak; ya da trietilsilan ve bir asit ile işleme tabii tutarak, örn. trifloroasetik asit gibi bir organik asit, ya da boron triflorür dietil eterat gibi bir Lewis asit; ya da klorotrimetilsilan ve sodyum iyodür ile işleme tabii tutarak; ya da iki aşamalı bir prosedür ile karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) ürün işlemi böylece dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin-dikarboksilat (Hantzsch ester) ve bir baz, örn. N,N-diisopropil-etilamin gibi bir organik baz mevcudiyetinde bir geçiş metal katalizörü, örn. (2,2'-bipiridin)dikloro-rutenyum(II) hidrat ile elde edilmektedir.

- 10 İçerisinde E ifadesinin $-\text{CH}_2-$ 'yi temsil ettiği bir bileşik, içerisinde E ifadesinin $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 'ü temsil ettiği, lityum hekzametildisilazid gibi bir baz mevcudiyetinde bir metil halojenür ile örn. metiliyodür ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

Bir hidroksi grubunu içeren bir bileşik, örn. sodyum hidrid, ya da gümüş oksit gibi bir baz mevcudiyetinde uygun alkil halojenür ile işleme tabii tutarak alkillenmiş olabilir. İçerisinde -

- 15 Q-Z ifadesinin $-\text{CH}_2\text{OH}$ temsil ettiği bir bileşik, iki aşamalı prosedür ile arillenmiş olabilir, iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece uygun aril ya da heteroaril hidroksit ile elde edilmektedir. İçerisinde -Q-Z ifadesinin $-\text{CH}_2\text{OH}$ temsil ettiği bir bileşik, içerisinde -Q-Z ifadesinin $-\text{CH}_2\text{S}-\text{Z}$ temsil ettiği, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece örn. potasyum karbonat gibi bir inorganik baz gibi tipik olarak bir baz mevcudiyetinde formül $\text{Z}-\text{SH}$ 'e ait bir bileşik ile elde edilmektedir. İçerisinde -Q-Z ifadesinin $-\text{CH}_2\text{OH}$ temsil ettiği bir bileşik, içerisinde -Q-Z ifadesinin $-\text{CH}_2\text{CN}$ temsil ettiği, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece örn. sodyum siyanid gibi bir siyanid tuzu ile elde edilmektedir. Bir hidroksiyi içeren bir bileşik, dietil aminosülfür triflorür (DAST) ya da bis(2-metoksietil) aminosülfür triflorür (BAST) ile işleme tabii tutarak karşılık gelen floro ile ornatılmış bileşiğe dönüştürülebilir. Bir hidroksiyi içeren bir bileşik, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen difloro ile ornatılmış bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) örn. mangan dioksit gibi bir oksitleyici ajan ile işlem ve (ii) karbonil-içerikli bileşiğin işlemi, böylece DAST ile elde edilmektedir.

Bir N-H kısmını içeren bir bileşik, asetonitril gibi bir organik çözücü içinde tipik olarak artan sıcaklıkta; ya da örn. N,N-dimetil formamid gibi bir dipolar aprotik çözücü gibi uygun bir çözücü içinde örn. potasyum karbonat ya da sezyum karbonat gibi bir alkali metal karbonat gibi bir baz mevcudiyetinde ambiyant sıcaklıkta uygun alkil halojenür ile işleme tabii tutarak alkillenmiş olabilir. Alternatif olarak, bir N-H kısmını içeren bir bileşik, örn. sodyum hidrid gibi

bir inorganik baz ya da 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) gibi bir organik baz gibi bir baz mevcudiyetinde uygun alkil tosilat ile işleme tabii tutarak alkilenmiş olabilir.

Bir N-H kısmını içeren bir bileşik, örn. sodyum triasetoksiborohidrid gibi bir indirgeyici ajan mevcudiyetinde formaldehit ile işleme tabii tutarak metillenmiş olabilir.

- 5 Bir N-H kısmını içeren bir bileşik, örn. trietilamin gibi bir organik baz gibi bir baz mevcudiyetinde tipik olarak ambiyant sıcaklıkta örn. asetik anhidrid gibi uygun karboksilik asit ile ya da örn. asetil klorür gibi uygun asit klorür ile işleme tabii tutarak asillenmiş olabilir.

- 10 Bir N-H kısmını içeren bir bileşik, içerisinde nitrojen atomunun, örn. metilsülfonil gibi C₁₋₆ alkilsülfonil ile ornatılmış olduğu, örn. bir organik baz, trietilamin ya da **N,N**-diisopropiletilamin gibi, bir baz mevcudiyetinde ambiyant sıcaklıkta örn. metansülfonil klorür gibi uygun C₁₋₆ alkilsülfonil klorür ile ya da örn. metansülfonik anhidrid gibi uygun C₁₋₆ alkilsülfonik asit anhidrid ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

- 15 amino (-NH₂) ile ornatılmış bir bileşik, uygun C₁₋₆ alkilsülfonil halojenür ile, örn. metansülfonil klorür gibi bir C₁₋₆ alkilsülfonil klorür ile işleme tabii tutarak C₁₋₆ alkilsülfonil amino, örn. metilsülfonil amino, ya da bis[(C₁₋₆) alkilsülfonil] amino, örn. bis(metilsülfonil) amino ile ornatılmış karşılık gelen bileşiğe dönüştürülür. Benzer bir şekilde, hidroksi (-OH) ile ornatılmış bir bileşik, uygun C₁₋₆ alkilsülfonil halojenür ile, örn. metansülfonil klorür gibi C₁₋₆ alkilsülfonil klorür ile işleme tabii tutarak C₁₋₆ alkilsülfoniloksi, örn. metilsülfoniloksi ile ornatılmış karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

- 20 -S- kısmını ihtiva eden bir bileşik, 3-kloroperoksi- benzoik asit ile işleme tabii tutarak -S(O)- kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Aynı şekilde, -S(O)- kısmını ihtiva eden bir bileşik, 3-kloroperoksibenzoik asit ile işleme tabii tutarak -S(O)₂- kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Alternatif olarak, -S- kısmını ihtiva eden bir bileşik, Okzone® (potasyum peroksimonosülfat) ile işleme tabii tutarak -S(O)₂- kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir aromatik nitrojen atomunu ihtiva eden bir bileşik, 3-kloroperoksibenzoik asit ile işleme tabii tutarak karşılık gelen N-oksit türevine dönüştürülebilir.

- 30 Bir bromofenil türevi, pirrolidin-2-on ya da okzazolidin-2-on ile işleme tabii tutarak karşılık gelen opsiyonel olarak ornatılmış 2-okzopirrolidin-1-ilfenil ya da 2-okzookzazolidin-3-ilfenil türevine ya da bunların uygun bir şekilde ornatılmış analoglarına dönüştürülebilir. Reaksiyon, bakır(I)iyodür, trans-N,N'-dimetilsiklohekzan-1,2-diamin ve potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde bir yükselen sıcaklıkta uygun olarak etkilenir.

İçerisinde R¹ ifadesinin halojen, örn. bromo ya da iyodo temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış aril ya da heteroaril kısmını temsil ettiği, örn. pinakol, 1-

3-propandiol ya da neopentil glikol gibi bir organik diol ile oluşturulmuş uygun olarak ornatılmış aril ya da heteroaril boronik asit ya da bunların bir siklik ester ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Reaksiyon karışımı tipik olarak örn. [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II), tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0), ya da bis[3-(difenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il]demir-dikloropaladyum-diklorometan kompleks gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. sodyum karbonat ya da potasyum karbonat, ya da potasyum fosfat gibi bir inorganik baz gibi bir baz mevcudiyetinde gerçekleştirilmektedir.

İçerisinde R¹ ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış aril, heteroaril ya da heterosikloalkenil kısmını temsil ettiği bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki-aşamalı prosedür şunları içerir: (i) bis(pinakolato)diboron ya da bis(neopentil glikolato)diboron ile reaksiyon; ve (ii) bileşiğin reaksiyon, böylece uygun bir şekilde işlevleştirilmiş halo- ya da tosiloaksi-ornatılmış aril, heteroaril ya da heterosikloalkenil türevi ile elde edilmektedir. Aşama (i), [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II), ya da bis[3-(difenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il]demir-dikloropaladyum-diklorometan kompleks gibi bir geçiş metal katalizörü mevcudiyetinde uygun olarak gerçekleştirilmektedir. Aşama (ii), tetrakis-(trifenilfosfin)paladyum(0), ya da bis[3-(difenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il]demir-dikloropaladyum-diklorometan gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. sodyum karbonat ya da potasyum karbonat gibi bir inorganik baz gibi bir baz mevcudiyetinde uygun olarak gerçekleştirilmektedir.

İçerisinde R¹ ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış C₂₋₆ alkinil kısmını temsil ettiği, örn. 2-hidroksibüt-3-in gibi uygun bir şekilde ornatılmış bir alkin türevi ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

İçerisinde R¹ ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış imidazol-1-il'i temsil ettiği, bakır(II) asetat ve N',N',N',N'-tetrametiletilendiamin (TMEDA) gibi bir organik bazın tipik olarak mevcudiyetinde uygun olarak ornatılmış imidazol türevi ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

İçerisinde R¹ ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin 2-(metoksikarbonil)-etil'i temsil ettiği, iki aşamalı bir prosedür vasıtasıyla karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) metal akrilat ile reaksiyon; ve (ii) alkenil türevinin katalitik hidrojenasyonu, böylece hidrojen gazın bir atmosferi altında örn. kömür üzerinde paladyum gibi bir hidrojenasyon katalizörü ile tipik olarak işleme tabii tutarak elde edilmektedir. Aşama (i) tipik olarak, bir geçiş metal katalizörü mevcudiyetinde, örn.

paladyum (II) asetat ya da bis (dibenzilidenaseton) paladyum (0) ve tri (orto-tolil) fosfin gibi bir ayıraç mevcudiyetinde tipik olarak gerçekleştirilmektedir.

Genel olarak, bir - C=C - işlevsellik ihtiva eden bir bileşik, opsiyonel olarak örn. sodyum hidroksit gibi bir alkali metal hidroksit gibi bir baz mevcudiyetinde hidrojen gazının bir atmosferi altında örn. kömür üzerinde paladyum gibi bir hidrojen katalizörü ile tipik olarak işleme tabii tutarak katalitik hidrojenasyon ile bir -CH-CH- işlevselliğini ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

İçerisinde R¹ ifadesinin 6-metokspiridin-3-il'i temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin 2-okzo-1,2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği, piridin hidroklorür ile işleme tabii tutarak ya da hidroklorik asit gibi bir mineral asit ile ısıtılarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer metodoloji kullanarak, içerisinde R¹ ifadesinin 6-metoksi-4-metilpiridin-3-il'i temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin 4-metil-2-okzo-1,2-dihidropiridin-5-il 'i temsil ettiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; ve içerisinde R¹ ifadesinin 6-metoksi-5-metilpiridin-3-il'i temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin 3-metil-2-okzo-1,2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

İçerisinde R¹ ifadesinin 2-okzo-1,2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin 2-okzopiperidin-5-il 'i temsil ettiği, platin (IV) oksit gibi bir hidrojenasyon katalizörü mevcudiyetinde tipik olarak sulu hidrojen ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir ester kısmını, örn. metoksikarbonil ya da etoksikarbonil gibi bir C₂₋₆ alkoksikarbonil grubu, ihtiva eden bir bileşik, karboksi (-CO₂H) kısmını ihtiva eden, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit gibi bir ait ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

N-(tert-bütoksikarbonil) kısmını ihtiva eden bir bileşik, bir N-H kısmını ihtiva eden, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit ya da trifloroasetik asit gibi bir organik asit gibi bir asit ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir ester kısmını örn. metoksikarbonil ya da etoksikarbonil gibi bir C₂₋₆ alkoksikarbonil grubunu, ihtiva eden bir bileşik, bir karboksi (-CO₂H) kısmını ihtiva eden, örn. lityum hidroksit, sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit arasından seçilen bir alkali metal hidroksit bir baz ile; ya da sodyum metoksit ya da sodyum etoksit gibi bir organik baz ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karboksi (-CO₂H) kısmını ihtiva eden bir bileşik, bir amid kısmını ihtiva eden, 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil)karbodiimid gibi bir yoğunlaştırıcı ajan mevcudiyetinde uygun amin ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karbonil (C=O) kısmını ihtiva eden bir bileşik, bir -C(CH₃)(OH)- kısmını ihtiva eden, metil

5 magnezyum bromid ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer bir şekilde, bir karbonil (C=O) ihtiva eden bir bileşik, bir -C(CF₃)(OH)- kısmını ihtiva eden, (triflorometil)trimetilsilan ve sezyum florür ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Bir karbonil (C=O) ihtiva eden bir bileşik, bir -C(CH₂NO₂)(OH)- kısmını ihtiva eden, nitrometan ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

10 Bir hidroksimetil kısmını ihtiva eden bir bileşik, formil (-CHO) kısmını ihtiva eden, Dess-Martin periodinan gibi bir oksitleyici ajan ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Bir hidroksimetil kısmını ihtiva eden bir bileşik, tetrapropilamonyum perrutenat gibi bir oksitleyici ajan ile işleme tabii tutarak bir karboksi kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer bir şekilde, -CH(OH)- kısmını ihtiva eden bir bileşik, tetrapropilamonyum perrutenat gibi bir oksitleyici ajan ile işleme tabii tutarak bir -C(O)- kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

15 İçerisinde R¹ ifadesinin, en az bir nitrojen atomu ihtiva eden bir ornatığı temsil ettiği, burada ornatık, bir nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına bağlanmaktadır, bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin, örn. bromo gibi halojeni temsil ettiği örn. formül R'-H [örn. 1-(piridin-3-il)piperazin ya da morfolin] uygun bir bileşiği ile, uygun bir bileşiği tepkime sokarak hazırlanabilmektedir. Reaksiyon, 2-disikloheksilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenil (XPhos) ya da 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen (BINAP) gibi bir aminasyon ligandı ya da sodyum tert-bütoksit gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde, örn. tris(dibenzilideneaseton)dipaladyum (0) gibi bir geçiş metal katalizörünün yardımı ile uygun olarak gerçekleştirilmektedir. Alternatif olarak, reaksiyon, [2',6'-bis(propan-2-iloksi)bifenil-2-il](disikloheksil)fosfan gibi bir ayıraç ve örn. sezyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde paladyum diasetat kullanılarak etkilenebilmektedir.

25 Bir okzo kısmını ihtiva eden bir bileşik, bir etoksikarbonilmetiliden kısmını ihtiva eden, sodyum hidrid gibi bir baz mevcudiyetinde trietil fosfonoasetat ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

30 İçerisinde R²¹ ifadesinin etenil'i temsil ettiği ait bir bileşik, içerisinde R²¹ ifadesinin halojen, örn. kloro'yu temsil ettiği, potasyum vinil trifloroborat ile tepkimeye sokarak hazırlanabilir. Reaksiyon, örn.[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum (II) gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. trietilamin gibi bir organik baz gibi bir baz mevcudiyetinde tipik olarak gerçekleştirilmektedir.

35 İçerisinde R²¹ ifadesinin halojen'i, örn., kloro'yu temsil ettiği bir bileşik, içerisinde R²¹ ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış C₄₋₇ sikloalkenil kısmını temsil ettiği, uygun olarak ornatılmış sikloalkenil boronik asit ya da örn., pinakol, 1,3-propandiol ya da neopentil glikol gibi bir organik diol ile oluşturulmuş bunların bir siklik esteri ile işleme tabii tutarak karşılık

gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Reaksiyon tipik olarak, örn. bis[3-(difenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il]demir-dikloropaladyum-diklorometan kompleks gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde tipik olarak gerçekleştirilmektedir.

- 5 İçerisinde R¹ ifadesinin, en az bir nitrojen atomu ihtiva eden bir ornatığı temsil ettiği, burada ornatık, bir nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına bağlanmaktadır, bir bileşik, içerisinde R¹ ifadesinin, halojen, örn. kloroyu temsil ettiği, opsiyonel olarak örn. trietilamin ya da N,N-diisopropiletilamin ve/veya 1-metil-2-pirrolidinon gibi bir organik baz ya da potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde formül R²¹-H [örn. 2-metoksietilamin, N-metil-
- 10 L-alanin, 2- aminosiklopentanekarboksilik asit, 3- aminosiklopentanekarboksilik asit, 1-(aminometil)siklopropanekarboksilik asit, metil azetidin-3-karboksilat, pirrolidin-3-ol, pirrolidin-3-karboksilik asit, piperidin-2-karboksilik asit, piperidin-3-karboksilik asit, 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin, piperazin, 1-(metilsülfonil)piperazin, piperazin-2-on, 2-(piperazin-1-il)propanoik asit, morfolin, morfolin-2-karboksilik asit, tiomorfolin, tiomorfolin 1,1-dioksit, 1,4-diazepan-5-
- 15 on, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1]heptan ya da uygun olarak ornatılmış bir azaspiroalkan] uygun bileşiği ile tepkimeye sokarak hazırlanabilir.

Buluşa göre bileşiklerin hazırlanması için yukarıda açıklanan işlemlerden herhangi birinden bir ürün karışımının elde edilmesi durumunda, istenen ürün, preparatif HPLC; ya da uygun bir çözücü sistemi ile birlikte silika ve/veya alümina kullanılarak kolon kromatografisi gibi

20 konvansiyonel metotlar ile uygun bir aşamada bunlardan ayrılabilir.

Buluşa göre bileşiklerin hazırlanması için yukarıda tarif edilen işlemlerin stereoizomerlerin karışımlarına yol açtığı durumlarda, bu izomerler konvansiyonel teknikler ile ayrılabilir. Özellikle, formül (IA) ya da (IB)'e ait bir bileşiğinin belirli bir enantiyomerinin elde edilmesi istendiğinde, bu, enantiyomerlerin çözülmesi için uygun herhangi bir konvansiyonel prosedür

25 kullanılarak karşılık gelen bir enantiyomer karışımından üretilebilir. Böylece, örneğin, diastereomerik türevler, örn. tuzlar, formül (IA) ya da (IB) enantiomerlerinin, örn. bir rasemat ve uygun bir şiral bileşik, örn. kiral bir baz gibi bir karışımının reaksiyonuyla üretilebilir. Diastereomerler daha sonra herhangi bir uygun araçla, örneğin, kristalleştirilerek ayrılabilir ve istenen enantiomer, örneğin diastereomerin bir tuz olduğu durumda bir asit ile işleme tabii

30 tutarak geri kazanılır. Başka bir çözünürlük işleminde, formül (IA) ya da (IB)'e ait bir rasematı kiral HPLC kullanılarak ayrılabilir. Bundan başka, istenirse, yukarıda açıklanan işlemlerden birinde uygun bir kiral ara ürün kullanılarak belirli bir enantiyomer elde edilebilir. Alternatif olarak, belirli bir enantiyomer, örn. bir esteraz kullanarak bir ester hidrolizi gibi bir enantiyomere özgü enzimatik biyotransformasyon gerçekleştirilerek ve daha sonra

35 reaksiyona girmemiş ester antipodundan sadece enantiyomerik açıdan saf hidrolize asit saflaştırılarak elde edilebilir. Kromatografi, yeniden kristalleştirme ve diğer konvansiyonel

ayırma prosedürleri, aynı zamanda, buluşun belirli bir geometrik izomerinin elde edilmesinin arzu edildiği ara ürünler ya da nihai ürünler ile birlikte de kullanılabilir.

Yukarıdaki sentetik sekansların herhangi biri sırasında, ilgili moleküllerin herhangi birisi üzerinde hassas ya da reaktif grupların korunması gerekli olabilir ve/veya istenebilir. Bu, Protective Groups in Organik Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; ve T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organik Synthesis, John Wiley & Sons, 3. baskı, 1999 sayılı belgelerde tarif edilmiş olanlar gibi, konvansiyonel koruyucu gruplar aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Koruyucu gruplar, teknikte bilinen metotlar kullanılarak uygun herhangi bir sonraki aşamada çıkarılabilir.

10 Aşağıdaki Örnekler, buluşa göre bileşiklerin hazırlanmasını göstermektedir.

Bu buluşa uygun bileşikler, aşağıda tarif edilen floresan polarizasyon deneyinde test edildiklerinde bir floresan konjugatının TNF α 'ya bağlanmasını kuvvetle inhibe eder. Bundan başka, bu buluşa uygun bazı bileşikler, aşağıda tarif edilen haberci gen analizinde TNF α kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu potansiyel olarak inhibe eder.

15 **Floresan Polarizasyon Analizi**

Bileşik (A)'nın Hazırlanması

1-(2,5-Dimetilbenzil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzimidazol – bundan sonra “Bileşik (A)” olarak adlandırılan –, WO 2013/186229 (19 Aralık 2013 tarihinde yayınlanmıştır) sayılı belgenin Örnek 499'de tarif edilen prosedür ile; ya da onlara benzer bir prosedür ile hazırlanabilir.

Floresans konjugat hazırlanması

Bileşik (A) (27.02 mg, 0.0538 mmol), DMSO (2 mL) içinde çözünür. 5 (-6) Karboksi-floresin süksinimil ester (24.16 mg, 0.0510 mmol) (Invitrogen katalog numarası: C1311), parlak sarı bir çözelti verecek şekilde DMSO (1 mL) içerisinde çözündürülür. Bileşik (A) (27.02 mg, 0.0538 mmol) DMSO (2 mL) içinde çözöldü. 5 (-6) Karboksi-floresin süksinimil ester (24.16 mg, 0.0510 mmol) (Invitrogen katalog numarası: C1311), parlak sarı bir çözelti verecek şekilde DMSO (1 mL) içerisinde çözöndüröldü. İki çözelti oda sıcaklığında karıştırılır, karışım kırmızı renge dönöştüröldü. Karışım oda sıcaklığında karıştırılır. Karıştırıldıktan kısa bir süre sonra, 20 μ L'lik bir sıvı bölümü çıkarılır ve 1200RR-6140 LC-MS sistemi üzerinde LC-MS analizi için 80:20 AcOH: H₂O karışımı içerisinde seyreltilir. Kromatogram, her ikisi de kütle (M+H)⁺ = 860.8 amu olan, 1.42 ve 1.50 dakikalık tutma sürelerinde, 5- ve 6-ornatılmış karboksifloresin grubu ile oluşturulan karşılık gelen iki ürüne iki yakın bir şekilde çıkartılan pik noktalarını gösterir. 2.21 dakika tutma süresinde bir başka pik, Bileşik (A) 'ya karşılık gelen (M+H)⁺ = 502.8 amu'luk bir kütleyle sahiptir. Reaksiyona girmemiş 5 (-6) karboksifloresin

süksinimil ester için hiçbir pik gözlemlenmemiştir. Pik alanları, bu zaman noktasında istenen floresans konjugatının iki izomerine bir % 61.6 dönüşümünü gösteren üç sinyal için % 22.0, % 39.6 ve % 31.4 olmuştur. Birkaç saat sonra ve sonra gece boyunca karıştırıldıktan sonra 20 µL sıvı bölüntüleri ekstrakte edilir, daha önce olduğu gibi seyreltilir ve LC-MS analizine tabi tutulur. Yüzde dönüşüm bu zaman noktalarında sırasıyla % 79.8 ve % 88.6 olarak belirlenmiştir. Karışım, UV'ye yönelik preparatif HPLC sistemi üzerinde saflaştırılır. Havuz haline getirilen saflaştırılan fraksiyonlar, fazlalık çözünün ayrılması için dondurularak kurutulur. Dondurularak kurutulduktan sonra, reaksiyon ve preparatif HPLC saflaştırması için toplam % 53 verime karşılık gelen, 0.027 mmol floresan konjugatına eşdeğer turuncu bir katı (23.3 mg) geri kazanılmıştır.

TNF α 'ya floreans konjüгатının bağlanma inhibisyonu

Bileşikler,% 5 DMSO'luk bir nihai analiz konsantrasyonunda 25 µM'den başlayarak 10 konsantrasyonlarda, floresan konjüгатın ilavesi ve ambiyant sıcaklığında 20 saat süreyle ayrıca inkübasyon öncesi TNF α ile 20 mM Tris, 150 mM NaCl,% 0.05 Tween 20 içinde ambiyant sıcaklığında 60 dakika süreyle ön inkübasyon ile test edilir. TNF α nihai konsantrasyonları ve floresans konjüгатı, 25 µL'lik bir toplam analiz hacminde sırasıyla 10 nM ve 10 nM olmuştur. Plakalar, floresan polarizasyonunu tespit edebilen bir plaka okuyucuda okunur (örn., Bir Analyst HT plaka okuyucu; ya da bir Envision plaka okuyucu). Bir IC₅₀ değeri, ActivityBase firmasında XLfit™ (4 parameter lojistik model) kullanılarak hesaplanır.

Floresan polarizasyon analizinde test edildiğinde, beraberindeki Örneklerle ait bileşiklerinin hepsinin 50 µM ya da daha iyi IC₅₀ değerlerini sergilediği bulunmuştur.

Haberci Gen Analizi

TNF α -kaynaklı NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu

HEK-293 hücrelerinin TNF α ile uyarılması, NF- κ B yolunun aktivasyonuna yol açar. TNF α aktivitesini belirlemek için kullanılan haberci hücre çizgisi, InvivoGen firmasından satın alınır. HEK-Blue™ CD40L, beş NF- κ B bağlama bölgesine kaynaşmış IFN β minimal promotörünün kontrolü altında SEAP (salgılanan embriyonik alkalın fosfataz) ifade eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre çizgisidir. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, TNF α tarafından doza bağlı bir şekilde, insan TNF α için 0,5 ng / ml EC50 ile uyarılır. Bileşikler, 10 noktalı 3 kat seri seyreltme eğrisini (örn. 30,000 nM ila 2 nM nihai konsantrasyon) oluşturmak için 10 mM DMSO stoklarından (nihai analiz konsantrasyonu % 0.3 DMSO) seyreltilir. Seyreltilmiş bileşik, 384 çukurcuklu bir mikrotitre plakaya ilave edilmeden öncesi TNF α ile 60 dakika boyunca önceden inkübe edilir ve 18 sa. süreyle inkübe edilir. Analiz plakasındaki nihai TNF α konsantrasyonu, 0.5 ng/ ml olmuştur. SEAP aktivitesi, bir kolorimetrik substrat

kullanılarak üst fazda belirlenir, örn. QUANTI-Blue™ ya da HEK-Blue™ Algılama ortamı (InvivoGen). Bileşik seyretikler için yüzde inhibisyonlar, bir DMSO kontrol ve maksimum inhibisyon (fazla kontrol bileşiği ile) ile ActivityBase firmasından XFit™ (4 parametre lojistik modeli) kullanılarak hesaplanan bir IC₅₀ değeri arasında hesaplanır.

- 5 Haberci gen analizinde test edildiğinde, eşlik eden Örneklerle ait bazı bileşiklerinin 50 µM ya da daha iyi IC₅₀ değerlerini sergilediği bulunmuştur.

ÖRNEKLER

İstemlerin kapsamına girmeyen herhangi bir Örnek sadece referans amaçlı tarif edilmiştir.

Kısaltmalar

- | | | |
|----|---|-------------------------------------|
| 10 | DCM: diklorometan | EtOAc: etil asetat |
| | MeOH: metanol | DMSO: dimetilsülfoksit |
| | EtOH: etanol | Et ₂ O: dietil eter |
| | DMF: N,N-dimetilformamid | MeCN: asetonitril |
| | TBAF: tetrabutilamonyum florür | THF: tetrahidrofuran |
| 15 | DIPEA: N,N-diisopropiletilamin | IPA: isopropil alkol |
| | NMP: 1-metil-2-pirrolidinon | TPAP: tetrapropilamonyum perrutenat |
| | TFA: trifloroasetik asit | |
| | TMEDA: N,N,N',N'- tetrametiletilendiamin | |
| | Pd(PPh ₃) ₄ : tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) | |
| 20 | Pd(dppf)Cl ₂ : [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II) | |
| | h: saat | M: kütle |
| | HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi | |
| | LCMS: Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi | |
| | RT: tutma süresi | |

Terminoloji

Bileşikler, ACD/Name Batch (Network) sürüm 12.0, ve/veya Accelrys Draw 4.0 yardımıyla isimlendirilmiştir.

Analitik Koşullar

NMR

NMR spektrumları, bir Bruker DPX 250 MHz NMR spektrometresi; bir Bruker Fourier 300 MHz NMR spektrometresi; bir Bruker AVIII 400 MHz NMR spektrometresi; bir Bruker DRX 500 MHz NMR spektrometresi; veya bir AV 600 MHz NMR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir. Kimyasal kayma değerleri, ppm (δ) 'de, sıfır olarak düzeltilmiş artık çözülmüş 5 çözücünün, dahili bir referans olarak kayması veya sıfırın, bir iç standart olarak tetrametilsilana karşılık gelmesiyle rapor edilir. NMR spektrumları 5 ila 110 ° C arasında değişen bir sıcaklıkta kaydedilmiştir. Birden fazla uygunluk tespit edildiğinde, en fazla miktarda uygun olan için kimyasal kaymalar rapor edilir.

LCMS

- 10 LCMS verileri, aşağıda tarif edilen metot ya da benzer bir metot kullanılarak elde edilir. ESI iyonlaşması kullanılarak kütle spektrumları oluşturulur.

Kolon: Waters, X Bridge, 20 x 2.1 mm, 2.5 μ m

pH: yüksek (yaklaşık olarak pH 9.5)

Mobile Faz A: Su içinde 10 mM amonyum format + % 0.1 amonyak

- 15 Mobile Faz B: asetronitril + % 5 çözücü A + % 0.1 amonyak

Enjeksiyon Hacmi: 5.0 μ L

Akış Hızı: 1.00 mL/dakika

Kolon sıcaklığı: 40°C

Gradyan programı: Zaman % A % B

20 0.00 95.0 5.0

1.50 5.0 95.0

2.25 5.0 95.0

2.30 95.0 5.0

ARA ÜRÜN 1

- 25 6-Bromo-7-floro-2-metilimidazol[1,2-a]piridin

5-Bromo-4-floropiridin-2-amin (5 g, 26.18 mmol), EtOH (50 mL) içinde çözünür ve 1-kloropropan-2-on (4.25 mL, 52.82 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bütün gece boyunca geri döndürmede karıştırılır, daha sonra ayrıca 1-kloropropan-2-on (2.5 mL, 31.1 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı 90 °C'de ayrıca 4 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon 30 karışımı kurutulması için konsantre edilir ve EtOAc (15 mL) içinde yeniden çözünür, daha sonra doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanır. Sulu katman

EtOAc (2 x 10 mL) ile yeniden ekstrakte edilir daha sonra kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su (10 mL) ile yıkanır Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Elde edilen ham turuncu katı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği vermek üzere (1.18 g, % 19.7) isohekzan içinde % 0 - % 100 EtOAc ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (d, J 7.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J 9.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

Alternatif Prosedür

IPA (10 mL) içinde 5-bromo-4-floropiridin-2-amin (1 g, 5.24 mmol) süspansiyonu, 1-bromo-2,2-dimetoksiopropan (1.16 g, 6.28 mmol) ile işleme tabii tutulur ve elde edilen karışım 80 °C'de 21 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, daha sonra 40 °C'de vakum altında konsantre edilir. Artığı, EtOAc (15 mL) ve su (15 mL) ile işleme tabii tutulur, daha sonra fazlar ayrıştırılır. Sulu faz, pH 8'e sulu NaOH çözeltisi (% 32 ağı./ağı.) ile bazik ya da az aside dönüşmüştür, daha sonra EtOAc (10 mL, daha sonra 15 mL) ile ekstrakte edilir. Organik fazlar havuza toplanır ve bir bej katı olarak başlıklı bileşiği (0.93 g, % 78) vermek üzere 40 °C'de vakum altında konsantre edilir.

ARA ÜRÜN 2

3H-Spiro[2-benzofuran-1,1'-siklopropan]-3-ol

1-Fenilsiklopropan-1-ol (1.4 g, 10.43 mmol) heptan (14 mL) içinde çözünür ve TMEDA (4 mL, 26.68 mmol) ilave edilir. Karışım 0 °C'ye nitrojen altında soğutulur ve hekzan (10 mL) içinde 2.5 M bütillityum 10 dakika üzeri karıştırma ile ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0 °C'de nitrojen altında 15 dakika süreyle karıştırılır, daha sonra ambiyant sıcaklığa ısıtılmasına izin verilir ve nitrojen altında bütün gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bir su banyosu içinde 5 dakika süreyle 40 °C'ye ısıtılır, daha sonra ambiyant sıcaklığa soğutulur ve DMF (2 mL, 25.83 mmol) 5 dakika üzerine ilave edilir. Elde edilen reaksiyon karışımı nitrojen altında 1 saat süreyle karıştırılır, daha sonra su (15 mL) ile dikkatli bir şekilde sulandırılır. Organik katman ayrıştırılır, daha sonra sulu katman EtOAc (3 x 20 mL) ile yeniden ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Artığı, bir renksiz yağ olarak başlıklı bileşiği (864 mg, % 54.7) vermek üzere heptan içinde % 0 - % 100 EtOAc ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 7.34-7.31 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.95 (d, J 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J 7.5 Hz, 1H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H).

ARA ÜRÜN 3

6-Bromo-7-floro-2-metil-3-{3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-siklopropan]-3-il}imidazo-[1,2-a]piridin

Ara ürün 1 (90 mg, 0.26 mmol), Ara ürün 2 (% 80, 140 mg, 0.69 mmol) ve piridinyum p-

toluensülfonat (450 mg, 1.79 mmol), MeCN (400 µL) içinde çözünür ve 30 dakika süreyle mikrodalga irradyasyonu altında 90 °C'de ısıtılır. MeCN (300 µL) içinde Ara ürün 1 (60 mg, 0.39 mmol), Ara ürün 2 (% 80, 90 mg, 0.44 mmol) ve piridinyum p-toluensülfonat (300 mg, 1.19 mmol) bir ikinci sıvı bölüntüsü 30 dakika süreyle mikrodalga irradyasyonu altında 90 °C'de ısıtılır. İki reaksiyon karışımları vakum altında kurutulması için konsantre edilir ve EtOAc (her biri 2 mL) içinde yeniden çözünür daha sonra kombine edilir ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi (2 mL) ile yıkanır. Sulu katman EtOAc (2 x 3 mL) ile yeniden ekstrakte edilir daha sonra kombine edilmiş organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Ham artığı (320 mg), bir soluk sarı sakız olarak başlıklı bileşiği (160 mg, % 65.5) vermek üzere heptan içinde % 0 - % 75 EtOAc ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7.88 (d, J 6.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.50 (ddd, J 11.6, 7.4, 5.6 Hz, 1H), 1.41 (ddd, J 11.4, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J 11.0, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 1.06 (ddd, J 10.8, 5.5, 2.0 Hz, 1H). LCMS m/z 372.80 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 4

(3R)-3-Metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-ol

Heptan (50 mL) içinde (1R)-1-Feniletanol (5.2 g, 42.57 mmol) çözünür ve TMEDA (14 mL, 93.37 mmol) ilave edilir. Karışım, nitrojen altında 0 °C'ye soğutulur ve hekzan (36 mL) içinde 2.5 M bütillityum 15 dakika üzerinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı, nitrojen altında 15 dakika süreyle 0 °C'de karıştırılır, daha sonra ambiyant sıcaklığa ısıtılmasına izin verilir ve nitrojen altında bütün gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı bir su banyosu içinde 2 dakika süreyle 40 °C'ye ısıtılır, daha sonra ambiyant sıcaklığına soğutulmasına izin verilir ve DMF (7 mL, 90.4 mmol) 15 dakika üzerinde ilave edilir. Elde edilen reaksiyon karışımı nitrojen altında 2 saat süreyle karıştırılır daha sonra su (50 mL) ile dikkatli bir şekilde sulandırılır. Organik katman ayrılır, daha sonra sulu katman heptan (3 x 50 mL) ile yeniden ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve 2 g of ham materyali vermek üzere kurutulması için konsantre edilir. Sulu katman EtOAc (2 x 50 mL) ile yeniden ekstrakte edilir, daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Kombine edilmiş artığı, bir soluk sarı katı olarak başlıklı bileşiği (3.5 g, % 57.6) vermek üzere heptan ile toz haline getirilir. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 7.43-7.20 (m, 4H), 6.58 (d, J 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J 5.5 Hz, 1H), 5.31 (q, J 5.7, 5.2 Hz, 1H), 1.37 (d, J 6.4 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 5

6-Bromo-7-floro-2-metil-3-[3-(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo-[1,2-

alpiridin

Bir kahverengi sakız olarak Ara ürün 3, başlıklı bileşiği (146.3 mg, % 46.4) vermek üzere hazırlanması için kullanılmış olana benzer bir metot ile Ara ürün 1 ve Ara ürün 4 arasından hazırlanmış. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 7.90 (dd, J 13.9, 6.6 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.31 (dt, J 11.0, 8.2 Hz, 4H), 7.03 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J 2.1 Hz, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.57 (qd, J 6.3, 2.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J 6.3, 2.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (d, J 6.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J 6.4 Hz, 3H). İzomer B: 7.43- 7.20 (m, 4H), 6.68 (d, J 7.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J 7.5 Hz, 1H), 5.10 (q, J 6.4 Hz, 1H), 1.45 (d, J 6.4 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 6**10 tert-Bütil(siklopent-3-en-1-iloksi)dimetilsilan**

0 °C 'de DMF (250 mL) içinde Siklopent-3-en-1-ol (2 4.7 g, 293.6 mmol) çözünür, daha sonra tert-bütil(kloro)- dimetilsilan (53.1 g, 352.4 mmol) takiben 1H-imidazol (44 g, 646 mmol) ilave edilir. Karışım oda sıcaklığına ısıtılır ve 24 saat süreyle karıştırılır. Karışım etil asetat (500 mL) ile seyreltilir, % 5 ağı./ağı. sulu LiCl çözeltisi (2 x 200 mL) ve tuzlu su (200 mL) ile yıkanır, daha sonra sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve konsantre edilir. Ham artığı, bir renksiz sıvı olarak başlıklı bileşiği (57.4 g, % 78.8) vermek üzere heptanlar içinde % 0 - % 20 EtOAc ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 5.66 (s, 2H), 4.53 (tt, J 7.0, 3.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, J 15.2, 6.8 Hz, 2H), 2.27 (dd, J 15.3, 3.6 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

ARA ÜRÜN 7**Etil 3-[(tert-bütildimetilsilil)oksi]bisiklo[3.1.0]hekzan-6-karboksilat**

Rodyum(II) diasetat (990 mg, 2.24 mmol), DCM (1160 mL) içinde Ara ürün 6'nın (% 80, 55.55 g, 224 mmol) bir karıştırılan çözeltisine ilave edilir. Karışım 30 dakika süreyle nitrojen gazı ile gazdan arındırılır. Bir nitrojen atmosferi altında, 1-(2-etoksi-2-okzoetiliden)diazenyum (% 85, 33.7 mL, 268.82 mmol), bir şırınga pompası kullanılarak oda sıcaklığında 9 saat üzerinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı, ayrıca bir 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmasına izin verilir, daha sonra bir Keiselguhr pedi boyunca filtre edilir. The Keiselguhr 'tortusu' ilave DCM ile yıkanır ve kombine edilmiş filtratlar vakum altında konsantre edilir Elde edilen sarı-yeşil yağ, ekzo:endo izomerlerin bir 4:1 karışımı gibi, bir renksiz sıvı olarak başlıklı bileşiği (33.5 g, % 53) vermek üzere heptanlar içinde % 0 - % 10 EtOAc ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 4.17-4.02 (m, 2H), 2.14 (dd, J 12.7, 7.2 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J 15.8, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 1.93-1.66 (m, 4H), 1.58 (s, 1H), 1.26 (qd, J 7.2, 2.7 Hz, 4H), 0.86 (t, J 3.5 Hz, 9H), 0.01 (dd, J 4.4, 1.2 Hz, 6H).

ARA ÜRÜN 8**Etil 3-hidroksibisiklo[3.1.0]heksan-6-karboksilat**

TBAF (1M in THF, 236 mL), 45 dakika üzerinde 0 °C'd e THF (400 mL) içinde Ara ürün 7'nin (33.5 g, 117.76 mmol) karıştırılan bir çözeltisine damla damla ilave edilir, daha sonra karışım 1 saat süreyle 50 °C'de ısıtılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, etil asetat (300 mL) ile seyreltilir, su (2 x 250 mL) ve tuzlu su (2 x 250 mL) ile yıkanır, daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve bir turuncu yağ olarak başlıklı bileşiği (18.36 g, % 69) sağlamak üzere azalan basınç altında konsantre edilir. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 4.19-4.01 (m, 2H), 2.26 (dd, J 13.0, 7.1 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 2H), 1.30-1.18 (m, 3H).

ARA ÜRÜN 9**ekzo-Etil (1R,5S,6S)-3-okzobisiklo[3.1.0]heksan-6-karboksilat**

DCM (450 mL) içinde Ara ürün 8'e (% 75, 18.36 g, 80.9 mmol; ve % 60, 5.4 g, 19 mmol) 0 °C'de bir nitrojen atmosferi altında Dess-Martin periodinan (50.9 g, 120.1 mmol) 1 saat üzerinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmasına izin verilir ve 22 saat süreyle karıştırılır, daha sonra DCM (600 mL) ile seyreltilir. Beyaz çökelek filtre edilir ve ilave DCM ile yıkanır. Filtrasyonun ardından, sarı çözelti, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (4 x 200 mL), sur (4 x 200 mL) ve tuzlu su (3 x 200 mL) ile yıkanır, daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen beyaz katı, başlıklı bileşiği (12.5 g, % 74) vermek üzere heptan içinde (% 0 - % 50 EtOAc ile ayrıştırılarak) silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CDCl₃) (ekzo-izomer) 4.13 (q, J 7.1 Hz, 2H), 2.66 (ddt, J 18.5, 3.9, 1.6 Hz, 2H), 2.31 (d, J 1.8 Hz, 1H), 2.27 (d, J 1.7 Hz, 2H), 2.18 (td, J 3.4, 1.6 Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 4H).

ARA ÜRÜN 10**Etil (1S,5S,6R)-3-(triflorometansülfoniloksi)bisiklo[3.1.0]heks-2-en-6-karboksilat**

Kuru toluen (240 mL) içinde Ara ürün 9 (12 g, 71.4 mmol) çözünür, daha sonra DIPEA (50 mL, 285.4 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 45 °C'de ısıtılır. Triflorometansülfonik anhidrid (48 mL, 285.4 mmol), iç reaksiyon sıcaklığının 50 ° C'nin üzerine çıkmamasını sağlayarak 45 dakika üzerinde damla damla karıştırma ile ilave edilir. Karışım ayrıca 2 saat süreyle 45 °C'de karıştırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, daha sonra etil asetat (750 mL) ile seyreltilir ve doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (6 x 250 mL) ile yıkanır. Kombine edilmiş sulu katmanlar etil asetat (6 x 150 mL) ile ekstrakte edilir ve kombine edilmiş organik katmanlar sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Koyu kahverengi artığı (~60 g), bir koyu turuncu sıvı olarak başlıklı bileşiği

(10.74 g, % 50) vermek üzere heptan içinde % 0 - % 20 etil asetat ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 5.87 (d, J 1.7 Hz, 1H), 4.13 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.38 (q, J 7.1 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J 18.1, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J 18.4 Hz, 1H), 2.38 (dq, J 7.2, 2.4 Hz, 1H), 2.16 (td, J 7.1, 3.3 Hz, 1H), 1.31-1.19 (m, 3H).

5

ARA ÜRÜN 11

Etil (1S,5S,6R)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)bisiklo[3.1.0]heks-2-en-6-karboksilat

1,4-diokzan (240 mL) içinde Ara ürün 10 (10.74 g, 35.8 mmol) çözünür ve 30 dakika süreyle nitrojen kullanılarak gazdan arındırılır. DCM (0.88 g, 1.10 mmol) ile Bis(pinakolato)diboran (13.6 g, 53.70 mmol), potasyum asetat (10.5 g, 107.30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferrosen (0.59 g, 1.10 mmol) ve $Pd(dppf)Cl_2$ kompleksi ilave edilir ve reaksiyon karışımı 18 saat süreyle 90 °C'de nitrojen altında ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, etil asetat (600 mL) ile seyreltilir ve sodyum bikarbonatın (4 x 200 mL) bir doymuş sulu çözeltisi ile yıkanır. Kombine edilmiş sulu yıkamalar etil asetat (2 x 200 mL) ile yeniden ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik ekstraktlar tuzlu su (2 x 200 mL) ile yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve konsantre edilir. Ham artığı (~40 g), bir sarı katı olarak başlıklı bileşiği (10 g, % 50) vermek üzere (heptanlar içinde % 0 - % 15 etil asetat ile ayrıştırılarak) silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 6.66 (d, J 2.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J 7.1 Hz, 2H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.61 (t, J 2.0 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J 8.0, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J 9.3, 3.6, 1.7 Hz, 1H), 1.33-1.15 (m, 16H).

ARA ÜRÜN 12

Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin

Etanol (200 mL) içinde 5-bromopiridin-2-amin (20 g, 115.6 mmol) bir çözeltisi, 1-kloropropan-2-on (18.6 mL, 231.2 mmol) ile işleme tabii tutulur, damla damla ilave edilir ve reaksiyon karışımı 16 saat süreyle geri döndürme altında karıştırılır. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edilir. Elde edilen sarı katı, DCM (150 mL) içinde yeniden çözünür ve 1 M sulu sodyum hidroksit çözeltisi (150 mL) ilave edilir. İki-fazlı karışım 20 dakika süreyle ambiyant sıcaklıkta karıştırılır. Organik faz ayrılır ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanır, daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Ham artığı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (13.75 g, % 53.4) vermek üzere (heptan içinde % 0 - % 100 EtOAc ile ayrıştırılarak) silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 8.18 (s, 1H), 7.41 (d, J 9.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, J 9.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). LCMS m/z 211/213 $[M+H]^+$.

ARA ÜRÜN 13**(3S)-N,N,3-Trimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-amin**

Heptan içinde (50 mL) içinde (1S)-1-Feniletanol (5.32 mL, 44.04 mmol) çözünür ve TMEDA (14 mL, 93.37 mmol) ilave edilir. Karışım 0 °C'ye nitrojen altında soğutulur ve hekzanlar (37 mL) içinde 2.5 M bütillityum 15 dakika üzerinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 0 °C'de nitrojen altında 15 dakika üzerinde karıştırılır, daha sonra ambiyant sıcaklığa ısıtılmasına izin verilir ve nitrojen altında bütün gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı 40 °C'ye 2 dakika süreyle bir su banyosu içinde ısıtılır, daha sonra ambiyant sıcaklığına soğutulmasına izin verilir ve DML (7 mL, 90.4 mmol) 15 dakika üzerinde ilave edilir. Elde edilen reaksiyon karışımı nitrojen altında 3 saat süreyle karıştırılır, daha sonra su (50 mL) ile dikkatli bir şekilde sulandırılır ve EtOAc (3 x 75 mL) ile ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve kurutulması için vakum altında konsantre edilir. Artığı, bir renksiz yağ olarak başlıklı bileşiği (3.5 g, (% 26.5) vermek üzere (heptan içinde % 0 ila % 40 EtOAc ile ayrıştırılarak) silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) (izomer A): 7.38-7.17 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.39 (d, J 6.4 Hz, 3H); (izomer B): 7.38-7.17 (m, 4H), 5.90 (d, J 2.9 Hz, 1H), 5.21 (qd, J 6.4, 2.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.37 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 178.4 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 14**6-Bromo-2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin**

Ara ürün 12 (0.9 g, 4.26 mmol) ve Ara ürün 13 (2.5 g, 9.87 mmol), MeCN (8 mL) içinde çözünür ve piridinyum p-toluensülfonat (4.3 g, 17.11 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, mikrodalga irradasyonunda 100 °C'de 90 dakika süreyle karıştırılmasına izin verilir. Ara ürün 13 (1.5 g, 5.92 mmol) ve piridinyum p-toluen-sülfonat (2 g, 7.96 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı, mikrodalga irradasyonunda 100 °C'de 60 dakika süreyle karıştırılır. Ara ürün 13 (1 g, 3.95 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı, mikrodalga irradasyonunda 100 °C'de 60 dakika süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı tekrarlanan reaksiyonlar ile kombine edilir. Kombine edilmiş reaksiyon karışımları vakum altında konsantre edilir. Artığı, heptanlar içinde % 0 - % 100 etil asetat bir gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Elde edilen ham koyu kahverengi yağ (5.2 g), 100 mg/mL'ye çözünür ve HPLC ile saflaştırılır (using bir Lüks Selüloz-4, 21.2 x 250 mm, 5 μ m kolon kullanılarak; bir 70/30 oranında heptan/IPA ile ayrıştırılarak; hiçbir modifiye edici ilave edilmez; akış hızı 21 mL/dakika). Islak fraksiyonları, başlıklı bileşiği (2.36 g, % 40.2) vermek üzere vakum altında kurutulması için buharlaştırılır. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7.81 (s, 1H), 7.44 (t, J 8.9 Hz, 3H), 7.36 (dd, J 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J 7.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J 7.6 Hz, 1H),

6.66 (d, J 2.7 Hz, 1H), 5.41 (qd, J 6.3, 2.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.66 (d, J 6.4 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 15

2-Kloro-5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin

- 5 Ara ürün 14 (% 94, 800 mg, 2.19 mmol) ve 2-kloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin (1.1 g, 4.57 mmol), 1,4-diokzan (25 mL) ve DMSO (7 mL) içinde çözünür daha sonra 10 dakika süreyle nitrojen ile gazdan arındırılır. Bis(trifenil- fosfin)paladyum(II) diklorit (80 mg, 0.11 mmol) ve tri-tert-bütilfosfonyum tetrafloroborat (65 mg, 0.22 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı, 3 saat süreyle nitrojen altında 120 °C'de ısıtılır. Reaksiyon karışımı
- 10 EtOAc (80 mL) ile seyreltilir, daha sonra su (40 mL) ve tuzlu su (30 mL) ile yıkanır. Kombine edilmiş sulu katmanlar EtOAc (50 mL) ile yeniden ekstrakte edilir ve elde edilen organik katman tuzlu su (20 mL) ile yıkanır. Kombine edilmiş organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Artığı, bir soluk sarı katı olarak başlıklı bileşiği (457 mg, % 55.3) vermek üzere (heptan içinde % 0 ila % 60 EtOAc ile
- 15 ayrıştırılarak) silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.45 (s, 2H), 7.80 (d, J 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (t, J 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J 2.7 Hz, 1H), 5.42 (qd, J 6.2, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.65 (d, J 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 377.1 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 16

- 20 Etil (1S,5S,6R)-3-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)siklo[3.1.0]hekz-2-en-6-karboksilat

- Ara ürün 15 (50 mg, 0.13 mmol) ve Ara ürün 11 (% 75, 55 mg, 0.15 mmol), 1,4-diokzan (1 mL) içinde çözünür. Su (200 μ L) içinde potasyum karbonatın 2 M çözeltisi ilave edilir ve karışım 10 dakika boyunca nitrojen ile gazdan arındırılır. Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.01 mmol) ilave
- 25 edilir ve reaksiyon karışımı, 2 saat süreyle karıştırma ile mikro dalga irradasyonu altında 120 °C'de ısıtılır. Reaksiyon 2 saat süreyle karıştırma ile mikro dalga irradasyonu altında 120 °C'de ısıtılması ile, bir 407 mg skala üzerinde (203.5 mg'lık 2 seri) tekrarlanır. Reaksiyon karışımları kombine edilir ve EtOAc (50 mL) ile seyreltilir, daha sonra su (15 mL) ve tuzlu su (15 mL) ile yıkanır. Kombine edilmiş sulu katmanlar EtOAc (30 mL) ile yeniden ekstrakte
- 30 edilir, daha sonra elde edilen organik katman tuzlu su (10 mL) ile yıkanır. Kombine edilmiş organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Ham artığı (1.1 g) silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (heptan içinde % 15 - % 50 EtOAc ile ayrıştırılarak). Elde edilen ham material (740 mg) ayrıca, bir açık kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (55.7 mg + 69.5 mg, % 10.5 + % 12.4) vermek üzere preparatif
- 35 HPLC ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8.63 (d, J 29.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.58

(m, 2H), 7.47 (d, J 6.5 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J 2.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, J 6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.14 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.17 (dd, J 18.5, 6.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J 18.5 Hz, 1H), 2.59 (dd, J 6.1, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (td, J 6.7, 3.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J 7.1 Hz, 3H).

5

ARA ÜRÜN 17

Etil (1R,5S,6R)-3-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)siklo[3.1.0]hekzan-6-karboksilat

Ara ürün 16 (% 95, 70 mg, 0.13 mmol) ve trietilamin (0.022 mL, 0.16 mmol), etil asetat (5 mL) içinde çözünür ve N₂ ile gazdan arındırılır. Karışım, karbon (% 10, 25 mg, 0.02 mmol) üzerinde paladyuma ilave edilir, N₂ ile gazdan arındırılır ve 24 saat süreyle ambiyant sıcaklıkta bir hidrojen balon altında karıştırılmasına izin verilir. Reaksiyon karışımı, etil asetat (250 mL) ile yıkanan bir Selit üzerine filtre edilir. Filtrat, bir sarı-kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (92 mg, % 78.1) vermek üzere vakum altında konsantre edilir. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8.64 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.04 (q, J 7.1 Hz, 2H), 3.73 (tt, J 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.48 (d, J 8.9 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.63 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.52 (t, J 2.9 Hz, 1H), 1.20 (t, J 7.1 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 18

(3R)-N,N,3-Trimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-amin

Bir turuncu kahverengi yağ olarak başlıklı bileşiği (490 mg, % 27) vermek üzere Ara ürün 13 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile (1R)-1-feniletanol ve DMF arasından hazırlanmıştır. LCMS m/z 178.2 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 19

6-Bromo-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin

Bir kahverengi sakız olarak başlıklı bileşiği (155 mg, % 31.8) vermek üzere Ara ürün 3 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 12 ve Ara ürün 18 arasından hazırlanmıştır. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) (izomer A): 8.05 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.06 (d, J 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J 2.4 Hz, 1H), 5.33 (qd, J 6.3, 2.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (d, J 6.4 Hz, 3H); (izomer B): 7.92 (s, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.95 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J 2.6 Hz, 1H), 5.51 (qd, J 6.2, 2.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.49 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 343.1 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜNLER 20 İLA 22

Aşağıdaki bileşikler, Ara ürün 16 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile, Ara ürün

14'ün uygun bir boronik asit ya da pinakol boronat ile katalitik eşleştirilmesiyle hazırlanmaktadır.

ARA ÜRÜN	ADI	LCMS m/z [M+H] ⁺
20	tert-Bütil 4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-piperazin-1-karboksilat	527.0
21	5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-{2-[(trimetilsilil)oksi]propan-2-il}piridin	471.9
22	tert-Bütil 4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-piperazin-1-karboksilat	526.1

5

ARA ÜRÜN 23

[2-(Morfolin-4-il)pirimidin-5-il]boronik asit

Etanol (25 mL) içinde (2-kloropirimidin-5-il)boronik asit (1 g, 6.32 mmol), morfolin (2.19 mL, 25.26 mmol) ve trietilamin (0.9 mL, 6.32 mmol) bir çözeltisi, 1 saat süreyle 20 °C'de karıştırılır. Su (50 mL), bir krem katı olarak başlıklı bileşiği (950 mg, % 70) vermek üzere filtrasyon ile toplanan bir çökeleği oluşturmak için reaksiyon karışımına yavaş bir şekilde ilave edilir. δ_H (250 MHz, DMSO- d_6) 8.63 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 3.68 (ddd, J 23.4, 5.7, 3.9 Hz, 8H). LCMS m/z 210 [M+H]⁺.

10

ARA ÜRÜN 24

{2-[(1R,5S)-8-(Metoksikarbonil)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-3-il]pirimidin-5-il}boronik asit

(1R,5S)-3-tert-Bütoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit (9.0 g, 35.3 mmol), HCl çözeltisi (MeOH içinde 2.25 M) içinde yeniden süspansiyon hale getirilir ve reaksiyon karışımı, 4 saat süreyle geri döndürmede ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmasına izin verilir, daha sonra vakum halinde konsantre edilir. Elde edilen beyaz katıya (2-kloropirimidin-5-il)boronik asit (5.58 g, 35.2 mmol) ilave edilir ve karışım EtOH (130 mL) içinde süspansiyon hale getirilir. Trietilamin (9.90 mL, 70.5 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 5 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına

20

soğutulmasına izin verilir, daha sonra su (30 mL) ilave edilir. Reaksiyon karışımı yaklaşık üçte birine konsantre edilir, daha sonra daha fazla su (100 mL) ilave edilir. Elde edilen kırık-beyaz katı çökelek filtre edilir ve bir kırık-beyaz toz olarak başlıklı bileşiği (8.9 g, % 86) vermek üzere su (2 x 30 mL) ile yıkanır. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8.59 (2H, s), 8.02 (2H, s), 4.45 (2H, dd, J 13.1, 3.4 Hz), 3.62 (3H, s), 2.98 (2H, br d, J 12.4 Hz), 2.77 (1H, s), 2.59 (2H, br s), 1.66-1.63 (2H, m), 1.38-1.33 (2H, m). LCMS m/z 292 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 25

[2-(5-Okzo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il]boronik asit

Bir krem katı olarak başlıklı bileşiği (296 mg, % 20) vermek üzere NMP içinde Ara ürün 23'ü hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile, 1,4-diazepan-5-on ve (2-kloropirimidin-5-il) boronik asit ile reaksiyona sokularak hazırlanmıştır.

ARA ÜRÜN 26

Etil 4-metil-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-karboksilat

Ara ürün 23'ü hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile, 2-kloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin ve etil 4-metil-piperidin-4-karboksilat kullanılarak hazırlanmıştır.

ARA ÜRÜN 27

(6-Bromo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)[2-(1,3-diokzolan-2-il)fenil]metanol

THF (3 mL) içinde 2-(2-Bromofenil)-1,3-diokzolan (0.15 g, 0.63 mmol) çözünür ve -78 °C'ye soğutulur. n-Bütillityum (sikloheksan içinde 0.28 mL'lik bir 2.5 M çözeltisi, 0.70 mmol) damla damla ilave edilir ve elde edilen çözelti, 1 saat süreyle -78 °C'de karıştırılır. THF (3 mL) içinde 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit (0.15 g, 0.63 mmol) bir çözeltisi damla damla -78 °C'de reaksiyon karışımına ilave edilir. Reaksiyon karışımı 4 saat süreyle oda sıcaklığına ısıtılmasına izin verilir, daha sonra EtOAc ile seyreltilir ve tuzlu su ile yıkanır. Organik katman Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Ham artığı, bir kırık-beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (138 mg, % 56) vermek üzere silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc:hekzan ile ayrıştırılarak, % 40 - % 100). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8.50 (d, J 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, J 9.5, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J 4.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J 4.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.98-3.75 (m, 4H), 1.93 (s, 3H). LCMS m/z 389 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 28

3-(6-Bromo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol

Ara ürün 27 (0.16 g, 0.42 mmol) THF (2 mL) içine alınır, daha sonra 2 M HCl çözeltisi ilave edilir (2 mL, 4 mmol). Reaksiyon karışımı 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır, daha sonra doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötralize edilir. Elde edilen çökelek filtre edilir ve bir sonraki aşamada ayrıca saflaştırılma olmaksızın doğrudan kullanılmış olan bir krem katı olarak başlıklı bileşiği (111 mg, % 76) vermek üzere kurutulur. LCMS m/z 345 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 29

6-İyodo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin

Etanol (150 mL) içinde 5-iyodopiridin-2-amin (25 g, 114 mmol) ve 1-kloropropan-2-on (18.1 mL, 227 mmol) bir çözeltisi 16 saat süreyle 80 °C'de karıştırılır. İlave 1-kloropropan-2-on (2.72 mL, 33.9 mmol) ilave edilir ve 80 °C'de karıştırma 16 saat süreyle devam eder. Karışım oda sıcaklığına soğutulmasına izin verilir ve çözücü vakum halinde ayrılır. Artığı, DCM ve sulu NaOH çözeltisi (1 M) arasında kısımlarına ayrılır ve katmanlar ayrıştırılır. Sulu katman DCM ile iki kere ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve çözücü vakum halinde ayrılır. Artığı, bir açık kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (16.6 g, % 56) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (heptan içinde % 60 - % 100 EtOAc, akabinde DCM içinde % 40 - % 80 MeCN). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.83 (dd, J 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (dd, J 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J 9.3 Hz, 1H), 2.32 (d, J 0.7 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 30

6-İyodo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-karbaldehit

0 °C - 5 °C'de DMF (150 mL) içinde Ara ürün 29 (15 g, 58.126 mmol) bir çözeltisi POCl₃ (14.0 mL, 23.0 g, 150 mmol) ile damla damla 15 dakika üzerinde işleme tabii tutulur. Bir beyaz katı oluşturulur. Karışım bu sıcaklıkta 1 saat süreyle karıştırılır, daha sonra oda sıcaklığına ısıtılır, daha sonra oda sıcaklığına soğutulması ve bütün gece boyunca kalması öncesi 70 °C'de 6 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı buz/su (200 mL) içerisine boşaltılır ve sulu NaOH çözeltisi (300 mL) ile işleme tabii tutulur, daha sonra sulu katman EtOAc (3 x 300 mL) içerisine ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik ekstraktlar, su (2 x 200 mL) ve tuzlu su (200 mL) ile yıkanır, daha sonra kurutulur (Na₂SO₄), filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir. Elde edilen ham katı, bir soluk turuncu katı olarak başlıklı bileşiği (11.2 g, % 67) vermek üzere dietil eter ile toz haline getirilir. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 10.01 (s, 1H), 9.63 (d, 1H, J 0.6 Hz), 7.87 (dd, 1H, J 9.2, 1.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J 9.2 Hz), 2.64 (s, 3H). LCMS m/z 286.8 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 31**1-{2-[(Hidroksi)(6-iyodo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)metil]fenil} etanol**

n-Bütillityum (hekzanlar içinde 6.9 mL, 2.5 M), oda sıcaklığında n-pentan (40 mL) içinde kısımlar halinde (3.45 mL damla damla, bir defada daha sonra 3.45 mL) 1-feniletanol (1.22 g, 10.0 mmol) ve TMEDA (2.60 mL, 17.2 mmol) bir çözeltisine ilave edilir. Elde edilen karışım 40 °C'ye ısıtılır ve bütün gece boyunca karıştırılır. Karışım n-pentan (40 mL) ile seyreltilir ve -78 °C'ye soğutulur, daha sonra küçük kısımlar halinde bir katı olarak Ara ürün 30 (2.0 g, 7.0 mmol) ilave edilir. Karışım 15 dakika boyunca -78 °C'de karıştırılır, daha sonra oda sıcaklığına ısıtılır. 5 saat sonra, karışım su üzerine boşaltılır ve EtOAc ile dört defa ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, kurutulur (Na₂SO₄) ve vakum halinde konsantre edilir. Elde edilen sarı yağ, flaş kromatografisi ile saflaştırılır (DCM içinde % 10 MeOH). Ürün fraksiyonları konsantre edilir ve yağlı artığı, bir açık sarı katı olarak başlıklı bileşiği (1.30 g, % 82) vermek üzere Et₂O ile bir kere birlikte buharlaştırılır. LCMS m/z 409 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 32**1-{2-[(6-Bromo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)(hidroksi)metil]-3-metoksi-fenil}etanol**

Başlıklı bileşiği vermek üzere (% 31 verim) Ara ürün 31'i hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit ve 1-(3-metoksifenil)etanol arasından hazırlanmıştır. LCMS m/z 393.0 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 33**2-{2-[(Hidroksi)(6-iyodo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il)metil]fenil}propan-2-ol**

n-Bütillityum çözeltisi (2.5 M, 8.8 mL, 22 mmol), susuz toluen (12 mL) içinde -78 °C 'de α,α-dimetilbenzil alkol (1.5 g, 11 mmol) bir çözeltisine ilave edilir. Karışım, sıcaklığın yavaşça yükselmesine izin vererek bütün gece boyunca karıştırılır. Karışık çözelti, -78 °C'ye tekrar soğutulur ve toluen (20 mL) içinde Ara ürün 30 (2.5 g, 8.74 mmol) bir çözeltisi damla damla ilave edilir. Karışım, oda sıcaklığına yavaşça ısıtılması ile 4 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, buz/doymuş sulu amonyum klorit çözeltisi içerisine boşaltılır, daha sonra EtOAc içerisine ekstrakte edilir. Organik ekstrakt (MgSO₄) kurutulur ve konsantre edilir. Ham artığı, silika jel (EtOAc) üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Elde edilen materyal, IPA'dan kristalize edilir ve filtre edilir, daha sonra eter/hekzan ile yıkanır ve bir açık pembe kristalin katı olarak başlıklı bileşiği (0.44 g, % 12) vermek üzere kurutulur. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.75 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.13 (d, J 5.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J 5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). LCMS m/z 423 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 34**1-Bromo-2-[2,2,2-trifloro-1-(2-metoksietoksimetoksi)etil]benzen**

THF (10 mL) içinde 1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifloroetanol (1.00 g, 3.92 mmol) bir çözeltisine 0 °C'de sodyum hidrit (% 60 mineral yağ içinde, 0.165 g, 4.13 mmol) ilave edilir. Karışım, 2-metoksietoksi- metil klorit (0.862 g, 5.88 mmol, 0.790 mL) damla damla ilavesi öncesi 30 dakika süreyle karıştırılır. 20 dakika sonra, reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına ısıtılmasına izin verilir. 3 saat sonra, reaksiyon karışımı EtOAc (100 mL) ve su (100 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Sulu katman EtOAc (20 mL) içerisine ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar su (20 mL) ve tuzlu su (20 mL) ile yıkanır, daha sonra kurutulur (Na₂SO₄), filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir. Elde edilen ham material, bir berrak yağ olarak başlıklı bileşiği (1.02 g, % 76) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 25 EtOAc'ye hekzan ile ayrıştırılarak). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7.63 (m, 2H), 7.40 (td, 1H, J 7.6, 1.1 Hz), 7.28 (m, 1H), 5.66 (q, 1H, J 6.5 Hz), 4.87 (d, 1H, J 6.9 Hz), 4.69 (d, 1H, J 6.9 Hz), 3.82 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.38 (s, 3H).

15

ARA ÜRÜN 35**(6-İyodo-2-metilimidazol[1,2-a]piridin-3-il){2-[2,2,2-trifloro-1-(2-metoksietoksimetoksi)etil]fenil}metanol**

THF (4 mL) içinde Ara ürün 34 (0.35 g, 1.0 mmol) bir çözeltisine -78 °C'de n-bütillityum (2.5 M, 0.51 mL, 1.3 mmol) damla damla ilave edilir. Karışım, THF (4 mL) içinde Ara ürün 30 (0.29 g, 1.0 mmol) bir çözeltisinin damla damla ilavesi öncesi 15 dakika boyunca bu sıcaklıkta karıştırılır. Karışım 20 dakika boyunca karıştırılır, daha sonra oda sıcaklığına ısıtılmasına izin verilir ve ayrıca bir 3 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, EtOAc (30 mL) ve doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi (30 mL) arasında kısımlarına ayrılarak sulandırılır. Organik katmanlar ayrıştırılır, su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanır, daha sonra kurutulur (Na₂SO₄) ve filtre edilir. Çözücü vakum halinde ayrılır.. Elde edilen ham yağ, bir berrak yağ olarak başlıklı bileşiği (0.052 g, % 9.3) vermek üzere hekzan ile EtOAc ile ayrıştırılarak silika üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. LCMS m/z 551.0 [M+H]⁺.

25

ARA ÜRÜN 36**3-Hidroksiisoidolin-1-on**

Bir literatür prosedürüne (Beilstein J. Org. Chem., 2012, **8**, 192-200) göre hazırlanmıştır. Ftalamit (5 g, 33.9 mmol), MeOH (85 mL) ve THF (175 mL) içinde çözünür, daha sonra 0 °C'ye soğutulur. Sodyum borohidrit (1.3 g, 34 mmol), 10 dakika üzerinde damla damla ilave edilir, daha sonra reaksiyon karışımı 0 °C'de ayrıca bir 30 dakika süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, su ile sulandırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir, daha sonra organik

30

katmanlar sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, renksiz kristaller olarak başlıklı bileşiği vermek üzere (2 g, % 39) EtOH:su (1:1)'den yeniden kristalizasyon ile saflaştırılır.

ARA ÜRÜN 37

3-Hidroksi-2-metilisindolin-1-on

Bir literatür prosedürüne (Beilstein J. Org. Chem., 2012, **8**, 192-200) göre hazırlanmıştır. N-Metilftalimid (5 g, 30.4 mmol), MeOH (85 mL) ve 10 THF (175 mL) içinde çözünür, daha sonra 0 °C'ye soğutulur. Sodyum borohidrit (1.15 g, 30 mmol) damla damla 10 dakika üzerinde ilave edilir, daha sonra reaksiyon karışımı 0 °C'de ayrıca bir 30 dakika süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, su ile sulandırılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir, daha sonra organik katmanlar sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (3.64 g, % 73) vermek üzere azalan basınç altında konsantre edilir.

ARA ÜRÜN 38

(3S)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol

Ara ürün 4'ü hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile (1S)-1-feniletanol arasından hazırlanmıştır.

ARA ÜRÜN 39

6-Bromo-7-floro-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo-[1,2-a]piridin

Başlıklı bileşik, Ara ürün 3'ü hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 1 ve Ara ürün 38 arasından hazırlanabilir.

ARA ÜRÜN 40

3-Hidroksi-3-metilisindolin-1-on

Synth. Commun., 2004, **34**, 853-861 sayılı belgede tarif edilen prosedüre göre hazırlanmıştır. DCM (140 mL) içinde ftalamit (2 g, 13.5 mmol) çözünür ve 0 °C'ye soğutulur. Metilmagnezyum iyodür (13.5 mL, 40.3 mmol) damla damla 5 dakika üzerinde ilave edilir ve reaksiyon karışımı 0 °C'de ayrıca bir 3 saat süreyle karıştırılır. Metilmagnezyum iyodür (4.5 mL, 13.5 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına bütün gece boyunca ısıtılmasına izin verilir. Reaksiyon karışımı, doymuş sulu amonyum klorit çözeltisi ile sulandırılır, daha sonra DCM ile ekstrakte edilir. Organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (2.19 g, % 99) vermek üzere azalan basınç altında konsantre edilir.

ARA ÜRÜN 41

3-Metilisoindolin-1-on

Synth. Commun., 2004, **34**, 853-861 sayılı belgede tarif edilen prosedüre göre hazırlanmıştır.

DCM (100 mL) içinde ara ürün 40 (1.5 g, 9.2 mmol) çözünür ve -15 °C'ye soğutulur. Boron triflorid dietil eterat (3.5 mL, 27 mmol) takiben, trietilsilan (15 mL, 92 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına bütün gece boyunca ısıtılmasına izin verilir. Reaksiyon karışımı doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile sulandırılır, daha sonra DCM ile ekstrakte edilir. Organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (0.67 g, % 50) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 20 - % 90 EtOAc:hekzan).

ARA ÜRÜN 42tert-Bütil 1-metil-3-okzoisoindolin-2-karboksilat

Ara ürün 41 (0.67 g, 4.5 mmol), DCM (60 mL) içinde süspansiyon hale getirilir. Trietilamin (0.64 mL, 4.5 mmol), di-teri-bütil dikarbonat (2.0 g, 9.1 mmol) ve 4-(dimetil amino)piridin (0.56 g, 4.5 mmol) ardından ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bütün gece boyunca karıştırılır, daha sonra azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, bir renksiz yağ olarak başlıklı bileşiği (1.01 g, % 90) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 0 - % 20 EtOAc:hekzan). δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7.76-7.54 (m, 3H), 7.54 (t, J 7.1 Hz, 1H), 5.09 (q, J 6.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J 6.5 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H).

ARA ÜRÜN 43tert-Bütil 1-hidroksi-3-metilisoindolin-2-karboksilat

THF (10 mL) içinde Ara ürün 42 (0.49 g, 1.8 mmol) çözünür ve -78 °C'ye soğutulur. Diisobütilalüminyum hidrit (THF, 2.7 mmol içinde 2.7 mL'lik bir 1 M çözeltisi) damla damla ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına bütün gece boyunca yavaş yavaş ısıtılmasına izin verilir. Doymuş sulu sodyum asetat çözeltisi (10 mL) ilave edilir. Karışım 10 dakika süreyle karıştırılır, daha sonra dietil eter ve doymuş sulu amonyum klorit çözeltisi (3:1, 35 mL) bir karışımı ilave edilir. Karışım 15 dakika süreyle karıştırılır. Fazlar ayrıştırılır ve sulu katman dietil eter ile ekstrakte edilir. Organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, daha sonra sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, bir pembe katı olarak başlıklı bileşiği (0.26 g, % 46) vermek üzere, diastereoizomerlerin karışımı, silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 0 - % 20 EtOAc:hekzan). δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7.39-7.30 (m, 4H), 6.27-6.00 (m, 2H), 4.90-4.74 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 12H).

ARA ÜRÜN 44tert-Bütil 1-metoksi-3-metilisoindolin-2-karboksilat

MeOH (15 mL) içinde Ara ürün 43 (0.79 g, 2.5 mmol) çözünür. Piridinyum p-toluensülfonat (0.06 g, 0.25 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırılır. Trietilamin (0.16 mL, 1.1 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı, bir kahverengi yağ olarak başlıklı bileşiği (0.67 g, % 99) vermek üzere azalan basınç altında konsantre edilir. δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7.48-7.33 (m, 4H), 6.13 (br s, 1H), 4.85 (q, J 6.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 12H).

ARA ÜRÜN 45

tert-Bütil (1R,3R)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilisindolin-2-karboksilat
ve tert-Bütil (1S,3S)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilisindolin-2-
10 karboksilat

Ara ürün 44 (0.84 g, 3.2 mmol) ve 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin (0.28 g, 1.3 mmol), asetonitril (10 mL) içinde çözünür. Piridinyum p-toluensülfonat (1.33 g, 5.31 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 72 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, EtOAc ile seyreltilir, daha sonra doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanır. Organik katmanlar azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 0 - % 100 EtOAc:hekzan). Ayrıca preparatif HPLC ile saflaştırma, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (30 mg, % 5) vermektedir. δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7.48-7.38 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.92 (d, J 7.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.09 (q, J 6.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.29 (br s, 9H).

ARA ÜRÜN 46

tert-Bütil (1S,3R)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilisindolin-2-karboksilat
ve tert-Bütil (1R,3S)-1-(6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-metilisindolin-2-
20 karboksilat

Ara ürün 45 için tarif edilen reaksiyondan artığın preparatif HPLC ile saflaştırma, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (80 mg, % 14) vermektedir. δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 7.49-7.22 (m, 5H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.30-5.14 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 3H), 0.83 (s, 9H).

ARA ÜRÜN 47

7-Floro-2-metil-6-[4-(metilsülfonil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin

Bir taba rengi toz olarak başlıklı bileşiği (2.0 g, % 54) vermek üzere Ara ürün 16 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Ara ürün 1 ve 4-(metilsülfonil)benzenboronik asit arasından hazırlanmıştır. δ_H (d_6 -DMSO) 8.82 (d, J 7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J 9.9 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d, J 11.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

ARA ÜRÜN 48

Etil 4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)siklohekz-3-en-1-karboksilat

Bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (654 mg, % 76) vermek üzere Ara ürün 16 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Ara ürün 14 ve etil 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]siklohekz-3-en-1-karboksilat arasından hazırlanmıştır. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8.61 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.48 (d, J 6.6 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J 2.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, J 6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J 6.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (dd, J 8.6, 4.4 Hz, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.65 (d, J 6.4 Hz, 3H), 1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 49

Etil 4-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)siklohekzan-1-karboksilat

Bir sarı yağ olarak başlıklı bileşiği (516 mg, % 79) vermek üzere Ara ürün 17 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Ara ürün 48 arasından hazırlanmıştır. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8.64 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.47 (d, J 6.8 Hz, 2H), 7.36- 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J 2.6 Hz, 1H), 5.43 (dd, J 6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.16 (dt, J 13.4, 6.9 Hz, 2H), 3.02-2.84 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20- 2.04 (m, 3H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.72 (ddd, J 13.2, 9.8, 4.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.27 (td, J 7.1, 3.1 Hz, 3H).

ARA ÜRÜN 50

6-Bromo-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]pirazin

Bir beyaz sakız olarak başlıklı bileşiği (100 mg, % 21) vermek üzere Ara ürün 3 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Ara ürün 38 ve 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin arasından hazırlanmıştır. LCMS m/z 344 $[M+H]^+$.

ARA ÜRÜN 51

6-Bromo-2-(metoksimetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-karbaldehit

DMF (50.0 mL, 645 mmol) içinde 6-bromo-2-(metoksimetil)imidazo[1,2-a]piridin (4.0 g, 17 mmol) bir çözeltisine oda sıcaklığında DMF (50.0 mL, 645 mmol) damla damla ilave edilir. Karışım 70 °C'de 3 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı buz/su (300 mL) ve EtOAc (300 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Organik faz ayrılır ve sulu faz EtOAc (50 mL) içerisine ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik fazlar su (3 x 50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanır, daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutulur, filtre edilir ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (3.8

g, % 85) vermek üzere vakum halinde konsantre edilir. LCMS m/z 269 [M+H]⁺.

ARA ÜRÜN 52

6-Bromo-2-(metoksimetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il][2-(tetrahidropiran-2-iloksi-metil)fenil]metanol

- 5 THE (4 mL) içinde 2-[(2-bromofenil)metoksi]tetrahidropiran (0.5 g, 1.8 mmol) ve magnezyum (0.054 g, 2.2 mmol) bir karışımı 75 °C'de 2 saat süreyle ısıtılır. Karışım bir buzlu banyo içinde soğutulur ve THF (10 mL) içinde Ara ürün 51 (0.42 g, 1.5608 mmol) bir çözeltisi ile işleme tabii tutulur. Karışım EtOAc (50 mL) ve doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi (40 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Organik katman ayrılır ve sulu katman EtOAc (10 mL) içerisine yeniden ekstrete edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su (5 mL) ile yıkanır, kurutulur ve vakum halinde konsantre edilir. Artığı, bir berrak yağ olarak başlıklı bileşiği (641 mg, % 89) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 0 - % 100 EtOAc:hekzan). LCMS m/z 463 [M+H]⁺.

ÖRNEK 1

- 15 2-{5-[7-Floro-2-metil-3-(3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-siklopropan]-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il}propan-2-ol

- Ara ürün 3 (160 mg, 0.43 mmol) ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (170 mg, 0.64 mmol), 1,4-diokzan (3 mL) içinde çözünür ve su (750 µL) içinde 2 M sodyum karbonat ilave edilir. Elde edilen karışım 5 dakika süreyle nitrojen ile gazdan arındırılır, daha sonra Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.02 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı kapalı bir tüp içinde 105 °C'de 1 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı EtOAc (5 mL) ile seyreltilir ve su (3 mL) ile yıkanır. Sulu katman EtOAc (3 mL) ile yeniden ekstrete edilir, daha sonra kombine edilmiş organik katmanlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Ham artığı (250 mg), DCM içinde % 0 - % 5 MeOH ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Elde edilen ham materyal (200 mg), bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (77.8 mg, % 42.2) vermek üzere preparatif HPLC kullanılarak ayrıca saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8.60 (d, J 1.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J 10.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J 8.2 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.51 (ddd, J 11.6, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J 11.4, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J 11.0, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 1.04 (ddd, J 11.0, 7.5, 5.7 Hz, 1H). LCMS 15 m/z 431.1 [M+H]⁺.

ÖRNEK 2

2-(5-{3-[(1S,3R)-3-Etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-floro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (4 mg, % 2.4) vermek üzere Örnek 1'de tarif edilen prosesten izole edilmiştir. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8.53 (d, J 1.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29 (t, J 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J 2.9 Hz, 1H), 5.22 (dt, J 7.0, 3.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (dq, J 14.9, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.81 (dp, J 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.08 (t, J 7.4 Hz, 3H). LCMS m/z 433.2 $[M+H]^+$.

ÖRNEK 3

2-(5-{3-[(1S,3S)-3-Etil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-7-floro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (11.5 mg, % 6.4) vermek üzere Örnek 1'de tarif edilen prosesten izole edilmiştir. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 8.55 (d, J 1.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J 10.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J 2.6 Hz, 1H), 5.42 (ddd, J 7.1, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87 (dq, J 14.4, 7.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.07 (t, J 7.4 Hz, 3H). LCMS m/z = 433.2 $[M+H]^+$.

ÖRNEK 4

2-(5-{7-Floro-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Ara ürün (146.3 mg, 0.41 mmol) ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (130 mg, 0.49 mmol), 1,4-diokzan (5 mL) içinde çözünür ve su (0.6 mL) içinde 2 M sodyum karbonat ilave edilir. Elde edilen karışım 10 dakika boyunca nitrojen ile gazdan arındırılır, daha sonra $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.04 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı 100 °C'de 15 dakika süreyle mikro dalga irradyasyon altında ısıtılır. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edilir, daha sonra EtOAc (25 mL) ile seyreltilir, daha sonra sulu $NaHCO_3$ çözeltisi (15 mL), su (20 mL) ve tuzlu su (5 mL) ile yıkanır, daha sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Artığı, DCM içinde % 0 - % 10 MeOH ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Ham materyal, bir kahverengi sakız olarak başlıklı bileşiği (56.5 mg, % 33.3) vermek üzere preparatif HPLC kullanılarak ayrıca saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8.69 (d, J 15.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J 7.0, 5.0 Hz, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 7.02 (dd, J 47.7, 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.68 (m, 1H), 5.63-5.36 (m, 1H), 2.36 (d, J 43.6 Hz, 3H), 1.58 (dd, J 21.7, 5.3 Hz, 9H). LCMS m/z 419.5 $[M+H]^+$.

ÖRNEK 5

Potasyum(1R,5S,6R)-3-(5-{2-metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)bisiklo[3.1.0]heksan-6-karboksilat

Ara ürün 17 (92 mg, 0.19 mmol) etanol (3 mL) içinde çözünür ve su (0.19 mL) içinde 1 M KOH ilave edilir. Karışım 70 °C'de 24 saat süreyle karıştırılır. Su (0.02 mL) içinde 1 M KOH in ilave edilir ve karışım 70 °C'de ayrıca bir 4 saat süreyle karıştırılır. Karışım vakum altında konsantre edilir ve bir kahverengi sakız olarak başlıklı bileşiği (20.3 mg (% 21.6) vermek üzere preparatif HPLC kullanılarak saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8.60 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (t, J 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J 7.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J 7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J 2.4 Hz, 1H), 5.42 (qd, J 6.1, 2.6 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J 18.4 10.5, 7.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.63 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.53 (t, J 2.9 Hz, 1H). LCMS m/z 468.2 [M+H].

10

ÖRNEK 6

2-Metil-3-[(1S,3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridin

Bir soluk sarı katı olarak başlıklı bileşiği (26 mg, % 13.8) vermek üzere Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 19 ve [4-(metilsülfonil)fenil]boronik asit arasından hazırlanmıştır. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7.94 (d, J 8.2 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.31 (t, J 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.65-5.54 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.61 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 419.0 [M+H]⁺.

15

ÖRNEK 7

2-Metil-3-[(1R,3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridin

Bir soluk sarı katı olarak başlıklı bileşiği (33 mg, % 17.5) vermek üzere Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 19 ve [4-(metilsülfonil)fenil]boronik asit arasından hazırlanmıştır. δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 7.92 (d, J 8.2 Hz, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.29 (t, J 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.65 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 419.0 [M+H]⁺.

20

25

ÖRNEK 8

2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin

1,4-diokzan (4 mL) içinde Ara ürün 20 (230 mg, 0.44 mmol) 4 M HCl içerisinde süspansiyon haline getirilir ve ambiyant sıcaklıkta 90 dakika süreyle karıştırılır, daha sonra vakum altında kurutulması için konsantre edilir. Elde edilen ham materyal, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (26.2 mg, % 13.5) vermek üzere preparatif HPLC kullanılarak saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CD_3OD) 8.31 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J 9.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J 9.3, 1.5 Hz, 1H),

30

7.45 (d, J 7.0 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.94 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J 2.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J 6.3, 2.7 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.63 (d, J 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 427.1 [M+H]⁺.

ORNEK 9

5 2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}piridin-2-il)propan-2-ol

THF (2 mL) içinde Ara ürün 21 (140 mg, 0.3 mmol) çözünür. THF (1 M, 0.59 mL) içinde TBAF ilave edilir ve Reaksiyon karışımı ambiyant sıcaklıkta bütün gece boyunca karıştırılır, daha sonra vakum altında konsantre edilir. Elde edilen koyu sarı artığı DCM (20 mL) içine alınır, daha sonra sıralı bir şekilde doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi (15 mL) ve tuzlu su (15 mL) ile yıkanır. Organik katman toplanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Ham artığı, DCM:MeOH (1:0 ila 9:1) ile ayrıştırılarak silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır. Elde edilen sarı sakızı, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (43 mg, % 36) vermek üzere dietil eter ile toz haline getirilir. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.50 (d, J 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (dd, J 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J 9.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J 2.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J 6.3, 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.58 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 7H). LCMS m/z 400.2 [M+H]⁺.

ORNEK 10

20 2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]imidazo[1,2-a]piridin

1,4-diokzan (0.33 mL) içinde Ara ürün 22 (70 mg, 0.13 mmol) 4 M hidrojen klorit içinde çözünür. Reaksiyon karışımı ambiyant sıcaklıkta bütün gece boyunca karıştırılır. Elde edilen çökelek filtrasyon vasıtasıyla toplanır. Artığı, DCM (20 mL) ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi (15 mL) içine alınır. Organik katman toplanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, daha sonra çözücü vakum altında çıkartılır. Elde edilen sarı sakız, bir bej rengi katı olarak başlıklı bileşiği (25 mg, % 44) vermek üzere dietil eter ile toz haline getirilir. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (d, J 2.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, J 9.3 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.44 (t, J 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J 2.5 Hz, 1H), 5.35 (qd, J 5.8, 2.2 Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.83-2.77 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (d, J 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 426.2 [M+H]⁺.

ORNEK 11

6-Bromo-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin

Ara ürün 12 (0.9 g, 4.26 mmol) ve Ara ürün 13 (% 70, 2.5 g, 9.87 mmol), MeCN (8 mL) içinde

- çözünür ve piridinyum p-toluensülfonat (4.3 g, 17.11 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 90 dakika süreyle 100 °C'de mikro dalga irradyasyon u altında karıştırılır. Ara ürün 13 (% 70, 1.5 g, 5.92 mmol) ve piridinyum p-toluensülfonat (2 g, 7.96 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı 60 dakika süreyle 100 °C'de mikro dalga irradyasyonu altında karıştırılır. Ara ürün
- 5 13 (% 70, 1 g, 3.95 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı 60 dakika süreyle 100 °C'de mikro dalga irradyasyonu altında karıştırılır. Reaksiyon karışımı önceki tortular ile kombine edilir. Kombine edilmiş Reaksiyon karışımları vakum altında konsantre edilir. Elde edilen koyu kahverengi yağ, bir koyu kahverengi yağ olarak başlıklı bileşiği (5.2 g, % 88.8) vermek üzere heptanlar içinde % 0 - % 100 ile ayrıştırılarak etil asetat silika jel üzerinde kromatografi
- 10 ile saflaştırılır. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 7.84-7.79 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.02 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J 2.6 Hz, 1H), 5.59 (dd, J 6.4, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (dd, J 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.66 (d, J 6.4 Hz, 3H), 1.57 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 345 [M+H]⁺.

ÖRNEKLER 12 İLA 19

- 15 Aşağıdaki bileşikler, Örnek 1 hazırlanmasına yönelik kullanılabilecek bir metot ile, uygun başlangıç materyalinin uygun bir boronik asit veya pinakol boronat ile katalitik olarak eşleşmesiyle hazırlanmıştır. Uygun olduğunda, izomerleri ayırmak için kiral HPLC kullanılır.

Örnek	Adı	Başlangıç	m/z
12	2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin	Ara ürün 14 ve Ara ürün 23	428.5
13	2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin	Örnek 11	419.1
14	2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin format tuzu	Örnek 11	419.0
15	2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol	Örnek 11	401.5
16	2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol	Örnek 11	401.1

17	2-Metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin	Ara ürün 19	419.1
18	2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-6-[4-(metilsülfonil)fenil]-imidazo[1,2-a]piridin	Örnek 11	419.1
19	Metil(1R,5S)-3-(5-{2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat	Örnek 30 ve Ara ürün 24	510

ÖRNEK 20

(1R,5S)-3-(5-{2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit

- 5 Örnek 19 (173 mg, 0.34 mmol), THF (10 mL) ve su (5 mL) içinde çözünür. Lityum hidroksit monohidrat (55 mg, 1.31 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırılır. Karışım su ve etil asetat arasında dağıtılır ve fazlar ayrılır. Sulu katman, 2 M sulu HCl ile pH 3-4'e asitleştirilir, daha sonra EtOAc ile ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, daha sonra diastereoizomerlerin
- 10 bir 1:1 karışım gibi, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (140 mg, % 83) vermek üzere vakum halinde konsantre edilir. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 12.10 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.63-7.39 (m, 4H), 7.30 (d, J 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J 7.5 Hz, 0.5H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.76 (d, J 2.6 Hz, 0.5H), 5.59-5.56 (m, 0.5H), 5.36-5.33 (m, 0.5H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.01 (d, J 13.0 Hz, 2H), 2.67 (d, J 3.0 Hz, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.28
- 15 (s, 1.5H), 2.18 (s, 1.5H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.56 (d, J 6.3 Hz, 1.5H), 1.51 (d, J 6.3 Hz, 1.5H), 1.38-1.36 (m, 2H). LCMS m/z 497 [M+H]⁺.

ÖRNEK 21

(1R,5S)-3-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit

- 20 Örnek 20, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (8 mg, % 5) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.62 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (dd, J 9.4, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J 9.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 3.04 (d, J 12.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.60 (br

s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.57 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.36 (d, J 7.5 Hz, 2H). LCMS m/z 497 [M+H]⁺.

ÖRNEK 22

(1R,5S)-3-(5-{2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit

Örnek 20, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (13 mg, % 8) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (dd, J 9.6, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J 9.4 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J 2.2 Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 4.46 (dd, J 13.1, 3.4 Hz, 2H), 3.05 (d, J 12.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.61 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.52 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.37 (d, J 7.7 Hz, 2H). LCMS m/z 497 [M+H]⁺.

ÖRNEK 23

2-(5-{7-Floro-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

Diastereoizomerlerin bir 1:1 karışım gibi, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (62 mg, % 89) vermek üzere Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabilecek bir metot ile Ara ürün 39 ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol arasında hazırlanmıştır. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.79 (d, J 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J 7.3 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J 7.5 Hz, 0.5H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.04 (d, J 7.4 Hz, 0.5H), 6.94 (d, J 7.4 Hz, 0.5H), 6.86 (d, J 2.1 Hz, 0.5H), 6.70 (d, J 2.4 Hz, 0.5H), 5.49-5.44 (m, 0.5H), 5.28-5.22 (m, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 2.11 (s, 1.5H), 2.00 (s, 1.5H), 1.47-1.45 (m, 7.5H), 1.42 (d, J 6.4 Hz, 1.5H). LCMS m/z 419 [M+H]⁺.

ÖRNEK 24

3-(6-Bromo-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin-3-il)-3H-isibenzofuran-1-on

Ara ürün 28 (39 mg, 0.11 mmol), 4-metilmorfolin A-oksit (30 mg, 0.26 mmol) ve 4Å moleküler elekler DCM (0.5 mL) içinde çözünür. TPAP (2 mg, 0.01 mmol) ilave edilir ve Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltilir ve filtre edilir, daha sonra filtrat azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (5 mg, % 13) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc:hekzan % 50 - % 100). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J 7.6 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.76 (t, J 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J 9.5, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, J 9.5, 1.8 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H). LCMS m/z 343 [M+H]⁺.

ÖRNEK 25**3-(3,3-Dimetil-1H-isobenzofuran-1-il)-6-iyodo-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin**

Sulu hidroklorik asit (4N, 4 mL), 1,4-diokzan (8 mL) içinde Ara ürün 33'ün (0.44 g, 1.0 mmol) çözeltisi/süspansiyonuna ilave edilir. Reaksiyon karışımı bütün gece boyunca karıştırılır, daha sonra buz ve seyreltik sulu NaOH çözeltisinin bir karışımı içerisine boşaltılır ve ekstrakte önce using EtOAc kullanılarak bir kere ekstrakte edilir. Organik ekstrakt su ile yıkanır, kurutulur (MgSO₄) ve konsantre edilir, daha sonra silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (ile ayrıştırılarak EtOAc- hekzan, 3:2, daha sonra 1:1). Artığı, dietil eter içinde toz haline getirilir ve filtre edilir, daha sonra dietil eter ile yıkanır ve bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (0.256 g, % 61) vermek üzere kurutulur. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.00 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). LCMS m/z 405 [M+H]⁺.

ÖRNEK 26**3-(1,3-Dihidroisobenzofuran-1-il)-6-iyodo-2-metilimidazo-[1,2-a]piridin**

Hekzanlar (2.5 M, 3.5 mL, 8.75 mmol) içinde n-Bütillityum çözeltisi -78 °C'de susuz toluen (8 mL) içinde benzil alkolün (0.43 mL, 4.2 mmol) bir çözeltisine ilave edilir ve bütün gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı -78 °C'ye tekrar soğutulur ve toluen (8 mL) içinde Ara ürün 30'un (1 g, 3.5 mmol) bir çözeltisi derece derece ilave edilir ve yavaş yavaş oda sıcaklığına yükselmesine izin vererek 4 saat süreyle karışmaya bırakılır. Reaksiyon karışımı buz/doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi içerisine boşaltılır, daha sonra EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir. Organik katman kurutulur (MgSO₄), konsantre edilir ve silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc). Artığı, 1,4-diokzan (4 mL) içinde süspansiyon hale getirilir ve 4 N HCl/1,4-diokzan (4 mL) ilave edilir. Reaksiyon karışımı bütün gece boyunca karıştırılır, daha sonra 50 °C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı dönen buharlaşma ile konsantre edilir, daha sonra buz-su ilave edilir. Karışım 1 N sulu NaOH çözeltisi kullanılarak baz hale getirilir, daha sonra EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir. The organik ekstrakt tuzlu su ile yıkanır ve kurutulur (MgSO₄), daha sonra konsantre edilir ve silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc-hekzan, 3:1). Artığı, dietil eterden kristalize edilir ve filtre edilir, daha sonra dietil eter ile yıkanır ve bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (60 mg, % 5) vermek üzere kurutulur. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7.99 (t, J 1.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). LCMS m/z 377 [M+H]⁺.

ÖRNEK 27**6-iyodo-2-metil-3-{spiro[1H-isobenzofuran-3,1'-siklopropan]-1-il}imidazo-[1,2-a]piridin**

Hekzanlar (2.5 M, 4.5 mL, 11.25 mmol) içinde n-Bütillityum çözeltisi -78 °C'de susuz toluen (8 mL) içinde 1-fenilsiklopropanol (0.6 g, 4.48 mmol) bir çözeltisine ilave edilir ve yavaş yavaş oda sıcaklığına yükselmesine izin vererek bütün gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı -78 °C'ye tekrar soğutulur ve toluen (8 mL) içinde Ara ürün 30'un (1 g, 3.5 mmol) bir çözeltisi derece derece ilave edilir ve 6 saat süreyle karışmaya bırakılır. Reaksiyon karışımı buz/doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi içerisine boşaltılır, daha sonra EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir. Organik katman kurutulur (MgSO₄), konsantre edilir. Ham artığı, 1,4-diokzan (8 mL) içinde süspansiyon hale getirilir ve 4 N HCl/1,4-diokzan (6 mL) ilave edilir. Reaksiyon karışımı bütün gece boyunca karıştırılır, daha sonra 50 °C'de 2 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı dönen buharlaşma ile konsantre edilir, daha sonra buz/doymuş sulu NH₄Cl çözeltisi ilave edilir ve artığı EtOAc kullanılarak ekstrakte edilir. The organik ekstrakt tuzlu su ile yıkanır ve kurutulur ve konsantre edilir. Ham artığı silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc-hekzan, 2:1, daha sonra 5:2). Materyal, bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (3 mg, % 0.2) vermek üzere HPLC ile ayrıca saflaştırılır. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (m, 1H). LCMS m/z 403 [M+H]⁺.

ORNEK 28

6-İyodo-2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin

Ara ürün 31 (1.3 g, 2.62 mmol), 1,4-diokzan (80 mL) içinde çözünür ve su (4 mL) ilave edilir. HCl (25 mL, 1,4-diokzan içinde 4 N) ilave edilir ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 18 saat süreyle karıştırılır. Ham karışım vakum halinde konsantre edilir ve artığı EtOAc ve doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi arasında kısımlarına ayrılır. Katmanlar ayrılır ve sulu faz EtOAc ile iki kez ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar tuzlu su ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve vakum halinde konsantre edilir. Artığı, bir açık sarı katı olarak başlıklı bileşiği (640 mg, % 59) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (heptan içinde % 80 EtOAc). δ_H (300 MHz, DMSO-d₆; diastereomerlerin 1:1 karışımı) 8.12-8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50-7.26 (m, 10H), 7.06 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J 2.6 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.50 (d, J 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 391.0 [M+H]⁺.

ORNEKLER 29 İLA 30

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 11 hazırlanmasına yönelik kullanılabilecek bir metot ile, MeCN içinde piridinyum p-toluensülfonat mevcudiyetinde uygun başlangıç materyalinin reaksiyonuyla hazırlanmıştır.

Örnek	Adı	Başlangıç materyali	m/z
-------	-----	---------------------	-----

29	6-İyodo-2-metil-3-[(3R)-3-metil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin	Ara ürün 29 ve Ara ürün 4	391
30	6-İyodo-2-metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin	Ara ürün 29 ve Ara ürün 38	391

ÖRNEK 31

6-İyodo-2-metil-3-[3-(triflorometil)1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin

1,4-diokzan (1 mL) içinde Ara ürün 35 (0.052 g, 0.095 mmol) bir çözeltisine, HCl (4 M sulu, 1 mL, 4 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında karıştırılır. Ekstra HCl (4 M sulu, 0.25 mL, 1 mmol) ilave edilir ve karıştırma bütün gece boyunca devam eder. Reaksiyon karışımı, doymuş sulu Na₂CO₃ çözeltisinin ilavesiyle sulandırılır ve organik katman EtOAc (10 mL'lik iki kısım) içerisine ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar su (10 mL) ve tuzlu su (10 mL) ile yıkanır, daha sonra kurutulur (Na₂CO₃) ve filtre edilir. Çözücü vakum halinde ayrılır. Elde edilen ham kahverengi yağ, diastereoizomerlerin bir karışımı olarak başlıklı bileşiği (4 mg, % 9) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (m, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, J 18.7, 2.2 Hz), 6.19 (m, 0.39H), 5.92 (m, 0.54H), 2.12 (m, 3H). LCMS m/z 445.6 [M+H]⁺.

ÖRNEKLER 32 İLA 33

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 1 hazırlanmasına yönelik kullanılabilecek bir metot ile, uygun başlangıç materyalinin uygun bir boronik asit veya pinakol boronat ile katalitik olarak eşleşmesiyle hazırlanmıştır. Uygun olduğunda, izomerleri ayırmak için kiral HPLC kullanılır.

Örnek	Adı	Başlangıç materyali	m/z
32	1-{5-[2-Metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-pirimidin-2-il}-1,4-diazepan-5-on	Örnek 28 ve Ara ürün 25	455
33	Etil 4-metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-karboksilat	Örnek 28 ve Ara ürün 26	512

ÖRNEK 34

4-Metil-1-{5-[2-metil-3-(3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-

il]pirimidin-2-il}piperidin-4-karboksilik asit

Örnek 33 (120 mg, 0.235 mmol) THF (6 mL) içinde çözünür ve sulu NaOH çözeltisi (6 mL, 1

M) ilave edilir. Karışım MeOH (6 mL) ile seyreltilir ve oda sıcaklığında bütün gece boyunca karıştırılır. Vakum altında konsantrasyon sonrası, artığı, su (6 mL) içine alınır ve katılar çözeltiden çöktürülene kadar sulu HCl (1 M) ile asit hale getirilir. Katı filtrasyon ile toplanır ve bir açık-kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (101 mg, % 89) vermek üzere 2 saat süreyle
5 hava ile kurutulur. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6 ; ~1:1 karışım of diastereomers) 12.45 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 5.42-5.30 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 4H), 3.40-3.23 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.57 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.51 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.45-1.30 (m,
10 5H), 1.18 (m, 6H). LCMS m/z 484 [M+H]⁺.

ÖRNEK 35

6-Bromo-3-(7-metoksi-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)imidazo[1,2-a]piridin

Bir berrak yağ olarak başlıklı bileşiği (15 mg, % 90) vermek üzere Örnek 31 hazırlamak üzere kullanılabilecek bir metot ile Ara ürün 32 arasından hazırlanmıştır. δ_H (400 MHz, CDCl₃)
15 7.93 (d, 1H, J 1.2 Hz), 7.88 (s, 0H), 7.38 (m, 4H), 7.15 (ddd, 2H, J 9.4, 5.7, 1.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J 7.5 Hz), 6.75 (dd, 2H, J 8.1, 4.1 Hz), 6.69 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.56 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.55 (qd, 1H, J 6.3, 2.8 Hz), 5.37 (qd, 1H, J 6.4, 2.7 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J 6.4 Hz), 1.56 (d, 3H, J 6.4 Hz). LCMS m/z 375 [M+H]⁺.

ÖRNEK 36

3-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)isondolin-1-on 4-toluensülfonik asit tuzu

Ara ürün 36 (53 mg, 0.35 mmol) ve Ara ürün 12 (50 mg, 0.24 mmol), asetonitril (5 mL) içinde süspansiyon hale getirilir. Piridinyum p-toluensülfonat (0.24 g, 0.94 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 80 °C'de bütün gece boyunca ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutulması
25 üzerinde oluşturulan çökelek filtre edilir ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (60 mg, % 49) vermek üzere kurutulur. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8.97 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (br s, 3H). LCMS m/z 346 [M+H]⁺.

ÖRNEK 37

3-(6-Bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-metilisondolin-1-on

Ara ürün 37 (460 mg, 2.84 mmol) ve Ara ürün 12 (300 mg, 1.42 mmol), asetonitril (30 mL) içinde süspansiyon hale getirilir. Piridinyum p-toluensülfonat (1.42 g, 5.68 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 80 °C'de bütün gece boyunca ısıtılır. Soğutulan reaksiyon karışımı EtOAc ile seyreltilir ve doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır. Organik ekstraktlar sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve azalan basınç altında konsantre edilir. Artığı,

atropizomerlerin bir 1:1 karışımı gibi bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (344 mg, % 68) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (EtOAc:DCM % 0 - % 80). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9.30 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 6H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.70 (dd, J 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). LCMS m/z 356 [M+H]⁺.

ÖRNEK 38

3-{6-[2-(1-Hidroksi-1-metiletil)pirimidin5-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-metilisondolin-1-on

Atropizomerlerin bir 1:1 karışımı gibi bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (50 mg, % 38) vermek üzere Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Örnek 37 ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol arasından hazırlanmıştır. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9.44 (s, 0.5H), 9.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 0.5H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.56 (m, 3.5H), 7.45-7.35 (m, 1H), 6.91 (dd, J 1.7 1.0 Hz, 0.5H), 6.68 (s, 0.5H), 6.43 (s, 0.5H), 5.14 (s, 0.5H), 5.10 (s, 0.5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.85 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). LCMS m/z 414 [M+H]⁺.

ÖRNEK 39

6-Bromo-2-metil-3-[(1R,3R)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin ve 6-Bromo-2-metil-3-[(1S,3S)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin

Ara ürün 45 (20 mg, 0.045 mmol), DCM:TFA (1:1, 1 mL) içinde çözünür ve oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (20.6 mg, % 99), trifloroasetat tuzu vermek üzere azalan basınç altında konsantre edilir. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 10.00 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.57 (d, J 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 344 [M+H]⁺.

ÖRNEK 40

6-Bromo-2-metil-3-[(1R,3S)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin ve

6-Bromo-2-metil-3-[(1S,3R)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin

Ara ürün 46 (20 mg, 0.045 mmol), DCM:TFA (1:1, 1 mL) içinde çözünür ve oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (19.6 mg, % 95) vermek üzere, trifloroasetat tuzu, azalan basınç altında konsantre edilir. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 9.85 (br s, 2H), 9.08 (br s, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.54 (brs, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 1.72 (d, J 6.8 Hz, 6H). LCMS m/z 344 [M+H]⁺.

ÖRNEK 41

2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3R)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol ve 2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol

- 5 Bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (4 mg, % 26) vermek üzere Örnek 39 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot kullanılarak korunmadan uzaklaştırılmasının ardından, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 45 ve 2-(1-hidroksi-1-metiletil)pirimidin-5-boronik asit pinakol ester arasından hazırlanmıştır. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.77 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.41 (d, J 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J 7.3 Hz, 1H),
10 7.18 (t, J 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J 7.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J 2.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.48 (d, J 6.3 Hz, 3H). LCMS m/z 400 [M+H]⁺.

ÖRNEK 42

2-(5-{2-Metil-3-[(1R,3S)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol ve 2-(5-{2-Metil-3-[(1S,3R)-3-metilisondolin-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirimidin-2-il)propan-2-ol

- 15 Bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (11 mg, % 28) vermek üzere Örnek 39 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot kullanılarak korunmadan uzaklaştırılmasının ardından, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Ara ürün 46 ve 2-(1-hidroksi-1-metiletil)pirimidin-5-boronik asit pinakol ester arasından hazırlanmıştır. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.49-7.30 (m, 3H), 7.21 (td, J 7.4, 0.8 Hz, 1H),
20 6.97 (d, J 7.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.40 (d, J 6.5 Hz, 3H). LCMS m/z 400 [M+H]⁺.

ÖRNEK 43

3-{7-Floro-6-[4-(metansülfonil)fenil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-on

- 25 1,4-diokzan (5 mL) içinde Ara ürün 47 (1 g, 3.29 mmol) ve metil 2-formilbenzoat (0.85 g, 5.18 mmol) bir çözeltisi bir kapalı kap içerisine yerleştirilir ve 80 °C'de 66 saat süreyle karıştırılarak ısıtılır. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kahverengi katı DCM ile yıkanır ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (172 mg, % 12)
30 vermek üzere havada kurutulur. δ_H (CDCl₃) 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, J 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J 16.7, 7.6 Hz, 3H), 7.75 (t, J 7.4 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

ÖRNEK 44

trans-4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-

il}pirimidin-2-il)sikloheksankarboksilik asit

Ara ürün 49'ün (515 mg, 1.04 mmol) bir rasemik karışımı (LCMS ile 3:7 trans:cis) etanol (10 mL) içinde çözünür ve N₂ ile gazdan arındırılır. Etanol (2 M, 2.59 mL) içinde sodyum etanolat'ın bir çözeltisi ilave edilir ve karışım 80 °C'de 24 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı vakum halinde konsantre edilir ve bir açık kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (258.8 mg, % 51) vermek üzere preparatif HPLC kullanılarak saflaştırılır (Metot C). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8.77 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.45 (dt, J 14.8, 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J 2.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.73 (t, J 12.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (d, J 12.0 Hz, 4H), 1.80 (t, J 12.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J 6.3 Hz, 3H), 1.51 (t, J 11.4 Hz, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H). Metot DHPLC- MS: MH⁺ m/z 470.2, RT 1.89 dakika (% 100).

ÖRNEK 45{6-Bromo-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-metanol

Ara ürün 38 (66.1 mg, 0.44 mmol) ve (6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metanol (100 mg, 0.44 mmol) asetonitril (10 mL) içinde çözünür ve piridinyum p-toluensülfonat (443 mg, 1.76 mmol) ilave edilir. Elde edilen karışım 80 °C'de bütün gece boyunca ısıtılır. Elde edilen karışım soğutulur ve silika üzerine buharlaştırılır. Kolon kromatografisi ile (% 0 - % 15 MeOH DCM içinde) saflaştırma, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (50 mg, % 32) vermek üzere, diastereomerlerin 7:3 karışımı, dondurularak kurutulan bir berrak yağ verir.

Majör diastereomer (trans): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (dd, 1H, J 0.6, 1.9 Hz), 7.57 (dd, 1H, J 0.6, 8.8 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J 9.5, 1.9 Hz), 7.29 (t, 1H, J 7.3 Hz), 7.04 (d, 1H, J 7.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J 2.5 Hz), 5.63 (qd, 1H, J 6.3, 2.6 Hz), 5.22 (t, 1H, J 5.7 Hz), 4.54 (m, 2H), 1.52 (d, 3H, J 6.3 Hz).

Minör diastereomer (cis): δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7.78 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J 9.5, 1.9 Hz), 7.30 (t, 1H, J 7.3 Hz), 6.92 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, J 2.8 Hz), 5.40 (m, 1H), 5.28 (t, 1H, J 5.7 Hz), 4.66 (d, 2H, J 5.6 Hz), 1.66 (d, 3H, J 6.4 Hz).

LCMS MH⁺ m/z 359.60.

ÖRNEK 46

Metil (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat ve Metil (1R,5S)-3-(5-{2-(hidroksimetil)-3-[(1R,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat

Bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (652 mg, % 45) vermek üzere diastereomerlerin 2:1 trans:cis karışımı, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Örnek 45 ve Ara

ürün 24 arasından hazırlanmıştır. Majör diastereomer (trans): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.36 (s, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H, J 7.7 Hz), 7.28 (t, 1H, J 7.7 Hz), 7.03 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (qd, 1H, J 6.3, 2.5 Hz), 5.21 (t, 1H, J 5.9 Hz), 4.59 (d, 2H, J 5.6 Hz), 4.38 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.02 (d, 2H, J 12.4 Hz), 2.78 (s, 1H), 2.61 (d, 2H, J 0.5 Hz), 1.67 (m, 2H), 1.51 (d, 3H, J 6.3 Hz), 1.38 (m, 2H). LCMS MH^+ m/z 526.80.

ÖRNEK 47

(1R,5S)-3-(5-{2-(Hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit ve (1R,5S)-3-(5-{2-(Hidroksimetil)-3-[(1R,3R)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)-3-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilik asit

Bir kırık beyaz olarak başlıklı bileşiği (240 mg, % 41) vermek üzere diastereomerlerin 2:1 trans:cis karışımı, Örnek 20 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Örnek 46 arasından hazırlanmıştır. Majör diastereomer (trans): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 12.18 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J 7.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J 7.3 Hz), 7.29 (t, 1H, J 7.3 Hz), 7.05 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (d, 3H, J 6.3 Hz), 1.38 (m, 2H). LCMS MH^+ m/z 512.80.

ÖRNEKLER 48 İLA 49

2-(5-{2-(Hidroksimetil)-3-[(1R,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-ol ve 2-(5-{2-(Hidroksimetil)-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)propan-ol

Bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (600 mg, % 52) vermek üzere diastereomerlerin 4:1 trans:cis karışımı, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılabenzer bir metot ile Örnek 45 ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol arasından hazırlanmıştır. Diastereomerler daha sonra preparatif HPLC ile ayrılır.

Majör diastereomer (trans): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.86 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J 9.3 Hz), 7.68 (dd, 1H, J 9.3, 1.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J 7.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J 7.4 Hz), 7.30 (t, 1H, J 7.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J 7.8 Hz), 5.77 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 1.53 (m, 6H), 1.10 (s, 3H). LCMS MH^+ m/z 417.80.

Minör diastereomer (cis): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.51 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, J 7.5 Hz), 6.86 (d, 1H, J 2.3 Hz), 5.56 (qd, 1H, J 6.0, 2.2 Hz), 5.21 (s, 1H), 4.81 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.53 (s, 3H). LCMS MH^+ m/z 417.80.

ÖRNEK 50

{3-[(1R,3S)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]

imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol ve {3-[(1S,3R)-3-Metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}metanol

- 5 Bir beyaz katı olarak, başlıklı bileşiği (330 mg, % 27) vermek üzere, yaklaşık olarak diastereomerlerin 4:1 karışımı, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Örnek 45 ve Ara ürün 23 arasından hazırlanmıştır. Majör diastereomer (trans): δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8.43 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H, J 9.3, 0.9 Hz), 7.53 (dd, 1H, J 9.4, 1.7 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, J 7.3 Hz), 7.28 (t, 1H, J 6.7 Hz), 7.03 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 5.18 (t, 1H, J 5.8 Hz), 4.59 (d, 2H, J 5.6 Hz), 3.70 (m, 8H), 1.51 (d, 3H, J 6.3 5 Hz). LCMS MH⁺ m/z 444.80.

ÖRNEK 51

4-(5-{2-Metil-3-[(1S,3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-on

- 15 Bir beyaz katı olarak, başlıklı bileşiği vermek üzere, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Örnek 11 ve 2-(3-okzopiperazin-1-il)pirimidin-5-ilboronik asit arasından hazırlanmıştır. LCMS MH⁺ m/z 441.

ÖRNEK 52

2-(5-{2-Metil-3-[(3S)-3-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

- 20 Bir beyaz katı olarak, başlıklı bileşiği vermek üzere, Örnek 1 hazırlamak üzere kullanılaben bir metot ile Ara ürün 50 ve 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol arasından hazırlanmıştır. LCMS MH⁺ m/z 402.

ÖRNEK 53

6-Bromo-3-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-(metoksimeti)imidazo[1,2-a]piridin

- 25 DCM (15 mL) ve H₂O (3 3 mL) bir karışımı içinde Ara ürün 52 (0.60 g, 1.3 mmol) bir çözeltisine HCl (5 mL, 20 mmol) ilave edilir. Karışım 5 gün süreyle karıştırılır, daha sonra sulu NaHCO₃ çözeltisi (100 mL) ve EtOAc (100 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Organik faz ayrılır ve su (20 mL) ile yıkanır, daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir. Artığı, bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (310 mg, % 66) vermek üzere silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılır (% 0 - % 10 hekzan:EtOAc). LCMS m/z 361 [M+H]⁺.