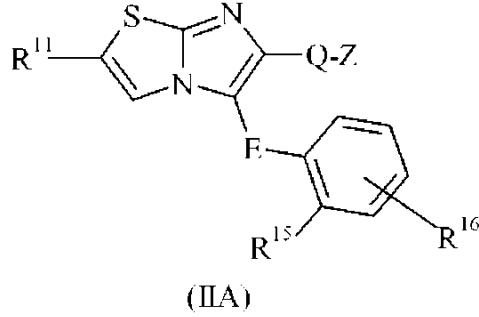


**ÖZET****TNF AKTİVİTESİNİN MODULATORLERİ OLARAK İMİDAZOTİAZOL TÜREVLERİ**

5 Mevcut buluş, kaynaşık imidazol türevleri sınıfına ve bunların tedavide kullanımlarına ilişkindir. Daha özel olarak, bu buluş, farmakolojik olarak aktif ikameli imidazo[2,1-b]tiazol türevleri ve bunların analogları ile ilgilidir. Bu bileşikler, TNFa'nın sinyallemesinin modölatörleridir ve buna göre farmasötik maddeler olarak özellikle otoimmün ve enflamatuvar bozukluklar; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar; ağrı ve nosiseptif bozukluklar; kardiyovasküler hastalıklar; metabolik bozukluklar; oküler bozukluklar; ve onkolojik bozukluklarda fayda sağlarlar.

## İSTEMLER

1. Formül (IIA)'ya ait bir bileşik veya bunun bir N-oksidi veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu:



5 burada,

E; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

Q; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

Z hidrojen ya da metili temsil eder;

10 R<sup>11</sup>, isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde C<sub>1-6</sub> alkil arasından seçilen bir, iki veya üç süstitüent ile ikame edilebilen grup, pirazolili temsil eder;

R<sup>15</sup> hidrojen, floro, kloro, metil, triflorometil, metoksi, diflorometoksi veya triflorometoksiyi temsil eder; ve

R<sup>16</sup>, hidrojen, floro, kloro, siyano, metil, triflorometil, diflorometoksi veya aminoyu temsil eder.

15 2. İstem 1'e göre 5 - [(2,5-Dimetilfenil) metil] -6-metil-2- (1-metilpirazol-4-il) imidazo- [2 l-b] tiyazoldür.

3. Tedavide kullanılmak üzere istem 1'de tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir N-oksidi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvattır.

20 4. Enflamatuar veya otoimmün bir rahatsızlığın, nörolojik veya nörodejeneratif bir bozukluğun, ağrı veya nosiseptif bir bozukluğun, bir kardiyovasküler bozukluğun, bir metabolik bozukluğun, bir oküler bozukluğun veya onkolojik bir bozukluğun tedavisi ve/veya önlenmesinde kullanılmak üzere istem 1'de tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir N-oksidi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvattır.

25 5. İstem 1'de tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir N-oksidi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte içeren farmasötik bir bileşimdir.

6. Ayrıca ilave bir farmasötik olarak aktif madde içeren, istem 5'e göre bir farmasötik bileşimdir.

## TARİFNAME

### TNF AKTİVİTESİNİN MODÜLATORLERİ OLARAK İMİDAZOTİAZOL TÜREVLERİ

Mevcut buluş, kaynaşık imidazol türevleri sınıfına ve bunların tedavide kullanımlarına ilişkindir. Daha özel olarak, bu buluş, farmakolojik olarak aktif ikameli imidazo[2,1-b]tiazol türevleri ve bunların analogları ile ilgilidir. Bu bileşikler, TNFα'nın sinyalleme-  
5 modulatorleridir ve buna göre farmasötik maddeler olarak özellikle otoimmün ve enflamatuvar bozukluklar; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar; ağrı ve nosiseptif bozukluklar; kardiyovasküler hastalıklar; metabolik bozukluklar; oküler bozukluklar; ve onkolojik bozukluklarda fayda sağlarlar.

TNFα, Tümör Nekroz Faktörü (TNF) üstfamilyasının prototipik üyesidir ve hücrelerin hayatta kalmasını ve hücre ölümünü düzenlemenin birincil bir fonksiyonunu paylaşır. TNF üstfamilyasının bilinen tüm üyeleri için ortak olan bir yapısal özellik, spesifik TNF üstfamilya reseptörlerine bağlanan ve bunları aktive eden trimerik komplekslerin oluşturulmasıdır. Örnek olarak, TNFα, çözünür ve transmembran formlarında bulunur ve TNFR1 ve TNFR2  
15 olarak bilinen iki reseptörden farklı fonksiyonel uç noktalarla sinyal verir.

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

TNFα'nın kendisi de dahil olmak üzere TNF üstfamilya üyeleri, önemli tıbbi öneme sahip bir dizi koşulda rol oynadığına inanılan çeşitli fizyolojik ve patolojik işlevlere dahil edilir (bkz. örn., M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; and F.S. Carneiro et al., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

İnsan TNFα aktivitesinin güçlü modulatorleri olan mevcut buluşa göre bileşikler, bu nedenle çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde ve/veya önlenmesinde yararlıdır. Bunlar arasında otoimmün ve enflamatuvar bozukluklar; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar; ağrı ve nosiseptif bozukluklar; kardiyovasküler hastalıklar; metabolik bozukluklar; oküler bozukluklar; ve onkolojik bozukluklar bulunmaktadır.

Ek olarak, mevcut buluşa göre olan bileşikler, yeni biyolojik testlerin geliştirilmesinde ve yeni farmakolojik ajanların aranmasında kullanım için farmakolojik standartlar olarak faydalı olabilir. Dolayısıyla, bir düzenlemede, bu buluşa ait bileşikler, farmakolojik açıdan aktif bileşiklerin saptanması için deneylerde radyoligand olarak kullanılabilirler. Alternatif bir

5 düzenlemede, bu buluşun bazı bileşikleri, farmakolojik olarak aktif bileşiklerin saptanması için deneylerde (örneğin bir flüoresan polarizasyon deneyi) kullanılabilecek flüoresan konjugatlarının sağlanması amacıyla bir flüorofora bağlanma için faydalı olabilir.

Beklemede olan uluslararası patent başvuruları W0 2013/186229 (yayın tarihi 19 Aralık 2013), W0 2014/009295 (yayın tarihi 16 Ocak 2014) ve W0 2014/009296 (yine yayın tarihi

10 16 Ocak 2014), insan TNF $\alpha$  aktivitesinin modölatörleri olan kaynaşık imidazol türevlerini tarif etmektedir.

Bununla birlikte, bugüne kadar mevcut olan önceki tekniklerin hiçbirisi, mevcut buluş tarafından sağlanan imidazotiazol türevlerinin ve bunların analoglarının kesin yapısal sınıfını açıklamaz veya önermez.

15 Mevcut buluşa göre bileşikler, burada tarif edilen floresan polarizasyon deneyinde test edildiklerinde bir floresan konjugatının TNF $\alpha$ 'ya bağlanmasını kuvvetle inhibe eder. Aslında, bu tahlilde test edildiğinde, mevcut buluşa ait bileşikler, 50 uM veya altında, genellikle 20 uM veya altında, genellikle 5 uM veya altında, tipik olarak 1 uM veya altında, uygun olarak 500 nM veya altında, ideal olarak 100 nM veya altında ve tercihen 20 nM veya aşında IC<sub>50</sub>

20 değeri sergilerler (uzman kişi, daha düşük bir IC<sub>50</sub> rakamının daha aktif bir bileşiği ifade ettiğini anlayacaktır).

Mevcut buluşa göre belirli bileşikler, TNF $\alpha$ 'nın aktivitesini HEK-Blue™ CD40L olarak bilinen ticari olarak temin edilebilen bir HEK-293 türetilmiş rapörtör hücre hattında nötralize eder. Bu, beş NF-kB bağlama bölgesine kaynaşık IFN $\gamma$  minimal promotörünün kontrolü altında

25 SEAP (salgılanan embriyonik alkalın fosfataz) eksprese eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre çizgisidir. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, TNF $\alpha$  tarafından konsantrasyona bağlı bir şekilde uyarılır. HEK-293 biyotayininde test edildiği zaman, ayrıca burada rapörtör gen tahlili olarak da anılır, bu buluşun bazı bileşikleri, 50 uM veya altında, genellikle 20 uM veya altında, genellikle 5 uM veya altında, tipik olarak 1 uM veya altında,

30 uygun olarak 500 nM veya altında, ideal olarak 100 nM veya altında ve tercihen 20 nM veya aşında IC<sub>50</sub> değeri sergilerler (uzman kişi, daha düşük bir IC<sub>50</sub> rakamının daha aktif bir bileşiği ifade ettiğini anlayacaktır).

W02004110990, p38'i in vivo ve in vitro olarak inhibe edebilen bileşikler ve p38 aktivitesi veya sitokin aktivitesi ile bağlantılı koşulları tedavi etme yöntemlerini tartışmaktadır.

WO0164674, sitokin aracılı hastalıkların tedavisinde faydalı 2,4-disubstitüe tiyazolil türevlerini tartışmaktadır.

STEVE D. FIDANZE ET AL, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, (2010), vol. 20, no. 8, S. 2452 - 2455 Yeni bir imidazo[2,1-b]tiyazol sınıfının tasarım ve enzim aktivitelerini tartışmaktadır.

JOS SEBASTIN BARRADAS ET AL, CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 355, (2012), s. 79 - 86 korumasız bir karbonhidrat kısmı ile C-3 veya C-5 üzerinde sübstitüe edilmiş iki imidazo[2,1-b]tiyazol serisini tartışmaktadır.

ROBERTA BUDRIESI ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (2011), vol. 54, no. 11, S.3885 - 3894 4-imidazol[2, 1-b]tiyazol-1, 4-dihidropiridinleri ve kistik fibrozise karşı etkinliklerini tartışmaktadır.

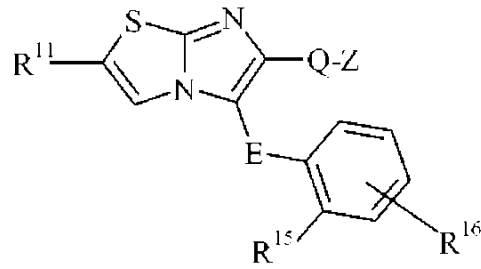
Mevcut buluş, formül (IIA)'ya ait bir bileşiği veya bunun bir N-oksidini veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya solvatını sağlar:

burada,

E; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

Q; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

Z hidrojen ya da metili temsil eder;



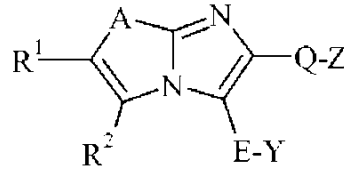
(IIA)

$R^{11}$ , isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde  $C_{1-6}$  alkil arasından seçilen bir, iki veya üç sübstitüent ile ikame edilebilen grup, pirazolili temsil eder;

$R^{15}$  hidrojen, floro, kloro, metil, triflorometil, metoksi, diflorometoksi veya triflorometoksiyi temsil eder; ve

- 5  $R^{16}$ , hidrojen, floro, kloro, siyano, metil, triflorometil, diflorometoksi veya aminoyu temsil eder.

Ayrıca burada açıklanan bir formül (I) bileşiği veya bunun bir N-oksidini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu veya bunun bir glukuronid türevi veya bunun bir ko-kristalidir:



(I)

10

burada,

A; oksijen, sülfür ya da N- $R^3$ 'ü temsil eder.

E bir kovalent bağı temsil eder; veya E, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ya da -N( $R^4$ )-ü temsil eder; veya E, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir düz veya dallanmış  $C_{1-4}$  alkilen zinciridir;

- 15 Q bir kovalent bağı ya da -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- veya -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- temsil eder; ya da Q, isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>) ve -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-den seçilmiş bir, iki veya üç heteroatomlu bağlantı içeren isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış  $C_{1-6}$  alkilen zincirini temsil eder;
- 20

Y;  $C_{3-7}$  sikloalkil, aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil ya da heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir;

- Z hidrojen, halojen veya trifluorometil'i; veya Z  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil, aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil veya heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; veya Z; -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> veya -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>'yi temsil eder; bu kısımlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir;
- 25

$Z^1$ , bir aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil veya heteroaril grubundan türetilmiş bir çift değerli radikali temsil eder;

$Z^2$ ; aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder;

$R^1$  ve  $R^2$  bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, nitro, hidroksi, trifluorometil, trifluorometoksi,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-SOR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SF_5$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^cCOR^d$ ,  $-NR^cCO_2R^d$ ,  $-NHCONR^bR^c$ ,  $-NR^cSO_2R^e$ ,  $-N(SO_2R^e)_2$ ,  $-NHSO_2NR^bR^c$ ,  $-COR^d$ ,  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^bR^c$ ,  $-CON(OR^a)R^b$ ,  $-SO_2NR^bR^c$  ya da  $-SO(NR^b)R^d$ ; ya da  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{2-6}$  alkenil,  $C_{2-6}$  alkinil,  $C_{3-7}$  sikloalkil,  $C_{4-7}$  sikloalkenil,  $C_{3-7}$  sikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil, aril, aril( $C_{1-6}$ )-alkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil,  $C_{4-9}$  heterobisikloalkil, heteroaril, heteroaril( $C_{1-6}$ )alkil, ( $C_{3-7}$ )heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-aril-, heteroaril( $C_{3-7}$ )heterosikloalkil-, ( $C_{3-7}$ )sikloalkil-heteroaril-, ( $C_{3-7}$ )sikloalkil-( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-, ( $C_{4-7}$ )sikloalkenil-heteroaril-, ( $C_{4-9}$ )bisikloalkil-heteroaril-, ( $C_{3-7}$ )heterosikloalkil-heteroaril-, ( $C_{3-7}$ )heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-, ( $C_{3-7}$ )heterosikloalkenil-heteroaril-, ( $C_{4-9}$ )heterobisikloalkil-heteroaril- ya da ( $C_{4-9}$ )spiroheterosikloalkil-heteroaril-i temsil eder, bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir;

$R^3$ ,  $R^4$  ve  $R^5$ ; bağımsız olarak hidrojen ya da  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder;

$R^a$ ;  $C_{1-6}$  alkil, aril, aril( $C_{1-6}$ )alkil, heteroaril ya da heteroaril( $C_{1-6}$ )alkil'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir;

$R^b$  ve  $R^c$  bağımsız olarak hidrojen veya trifluorometil; veya  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil, aril, aril( $C_{1-6}$ )alkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil, heteroaril veya heteroaril( $C_{1-6}$ )alkil'i temsil edebilir, bu gruptan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; ya da

$R^b$  ve  $R^c$ , her ikisi de bağlı oldukları nitrojen atomu ile birlikte alındığında azetidin-1-il, pirrolidin-1-il, oksazolidin-3-il, isoksazolidin-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 veya homopiperazin-1-il'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir;

$R^d$ ; hidrojen; ya da  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil, aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil veya heteroaril'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; ve

$R^e$ ;  $C_{1-6}$  alkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak

bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Mevcut buluş ayrıca, yukarıda tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir TV-oksidi veya terapi'de kullanım için farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu sağlar.

- 5 Yukarıda tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir N-oksidi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatu, bir TNF $\alpha$  fonksiyonu modülatörünün uygulanmasının belirtildiği rahatsızlıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanılabilir.

- Başka bir yönüyle, mevcut buluş, bir enflamatuar veya nörolojik veya nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı veya bir nosiseptif bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik  
10 bozukluk, bir oküler hastalık veya bir onkolojik hastalık gibi otoimmün rahatsızlıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi bir formül (IIA) bileşiği veya bunun bir TV-oksidi veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını sağlar.

- Yukarıdaki formül (IIA) bileşiklerindeki gruptan herhangi birinin isteğe bağlı olarak ikame  
15 edildiği bildirildiğinde, by grup ikame edilmemiş veya bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilmiş olabilir. Tipik olarak, bu tür gruplar ikame edilmeyecek veya bir veya iki sübstitüent ile ikame edilecektir.

- Tıpta kullanım için, formül (IIA) bileşiklerinin tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar olacaktır. Bununla birlikte diğer tuzlar, buluşta kullanılan bileşiklerin veya bunların  
20 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının hazırlanmasında faydalı olabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların seçilmesi ve hazırlanmasının altında yatan standart prensipler tarif edilmiştir, örn.: Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Bu buluşta kullanılan bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları örneğin, buluşta kullanılan bir bileşik çözeltisinin  
25 hidroklorik asit gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir asit çözeltisi ile karıştırılmasıyla oluşturulabilen asit ilave tuzları, sülfürik asit, metansülfonik asit, fumarik asit, maleik asit, süksinik asit, asetik asit, benzoik asit, sitrik asit, tartarik asit veya fosforik asiti içerir. Ayrıca, burada buluşta kullanılan bileşiklerin karboksi gibi asidik bir kısım, bunun farmasötik olarak uygun tuzları, sodyum veya potasyum tuzları gibi alkali metal tuzları; kalsiyum veya  
30 magnezyum tuzları gibi toprak alkali metal tuzları; amonyum tuzları; ve kuaterner amonyum tuzları ve meglumin tuzları gibi uygun organik ligandlarla oluşturulan tuzlar taşıdığı durumlar.

Mevcut buluş, yukarıda formül (IIA) 'ya ait bileşiklerin kapsam solvatlarını içerir. Bu tür solvatlar, ortak organik çözücüler, örneğin; benzen veya toluen gibi hidrokarbon çözücüler;

kloroform veya diklorometan gibi klorlu çözücüler; metanol, etanol veya izopropanol gibi alkolik çözücüler; dietil eter veya tetrahidrofuran gibi eter çözücüler; veya etil asetat gibi ester çözücüler gibi çözücülerden oluşabilir. Alternatif olarak, formül (IIA) bileşiklerinin solvatları, suyla oluşturulabilir, bu durumda hidrat olurlar.

- 5 Yukarıdaki bileşiklerin ko-kristalleri de burada açıklanmaktadır. Teknik "ko-kristal" terimi, belirli bir stokiometrik oranda kristalli bir bileşikte nötr moleküler bileşenlerin bulunduğu durumu tarif etmek için kullanılır. Farmasötik ko-kristallerin hazırlanması, aktif bir farmasötik bileşenin kristalli formunda modifikasyonlar yapılmasına izin verir, bu da amaçlanan biyolojik aktivitesini bozan fısıkokimyasal özelliklerini değiştirebilir (bkz. Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Aktif farmasötik bileşenle birlikte ko-kristalde bulunabilen ko-kristal oluşturucuların tipik örnekleri arasında Z-askorbik asit, sitrik asit, glutarik asit, üre ve nikotinamid bulunur.

- Yukarıdaki formül (IIA) bileşiklerinin ön ilaçları da burada açıklanmaktadır. Genel olarak, bu tür ön ilaçlar, in vivo olarak kolayca formül (IIA)'ya ait istenen bileşiğe dönüştürülebilen formül (IIA) bileşiklerinin fonksiyonel türevleri olacaktır. Uygun ön ilaç türevlerinin seçimi ve hazırlanması için geleneksel prosedürler, örneğin Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985'te açıklanmıştır.

- Buluştaki kullanılan bileşikler üzerinde bulunabilen uygun alkil grupları, örnek  $1-4$  alkil grupları için düz zincirli ve dallanmış  $C_{1-6}$ alkil gruplarını içerir. Tipik örnekler metil ve etil gruplarını ve düz zincirli veya dallanmış propil, butil ve pentil gruplarını içerir. Belirli alkil grupları metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, tert- butil, 2,2-dimetilpropil ve 3-metilbutil'i içerir. " $C_{1-6}$  alkoksi", " $C_{1-6}$  alkiltio", " $C_{1-6}$  alkilsülfonil" ve " $C_{1-6}$  alkilamino" gibi türetilmiş ifadeler buna göre yorumlanmalıdır.

- " $C_{1-4}$  alkilen zinciri" ifadesi, 1 ila 4 karbon atomu içeren iki değerli bir düz veya dallanmış alkilen zincirini belirtir. Tipik örneklerle metilen, etilen, metilmetilen, etilmetilen ve dimetilmetilen'i içerir.

Uygun  $C_{2-6}$  alkenil grupları vinil ve allili içerir.

Uygun  $C_{2-6}$  alkinil grupları etinil, propargil ve butinil'i içerir.

- Burada kullanılan " $C_{3-7}$  sikloalkil" terimi, doymuş bir monosiklik hidrokarbondan türetilen 3 ila 7 karbon atomlu monovalent grupları ifade eder ve bunların benzo kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun  $C_{3-7}$  sikloalkil grupları siklopropil, siklobutil, benzosiklobutenil, siklopentil, indanil, sikloheksil and sikloheptil'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle " $C_{4-7}$  sikloalkenil" terimi, kısmen doymamış bir monosiklik

hidrokarbondan türetilmiş 4 ila 7 karbon atomlu monovalent grupları belirtir. Uygun C<sub>4-7</sub> sikloalkenil grupları siklobutenil, siklopentenil, sikloheksenil ve sikloheptenil'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "C<sub>4-9</sub> bisikloalkil" terimi, doymuş bir bisiklik hidrokarbondan türetilmiş 4 ila 9 karbon atomlu monovalent grupları ifade eder. Tipik bisikloalkil grupları  
5 bisiklo[3.1.0]heksanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil'i içerir.

Burada kullanılan "aril" terimi, tek bir aromatik halka veya çoklu yoğunlaştırılmış aromatik halkalardan türetilen monovalent karbosiklik aromatik gruplara karşılık gelir. Uygun aril grupları; fenil ve naftil'i, tercihen fenil'i içerir.

Uygun aril(C<sub>1-6</sub>)alkil grupları benzil, feniletil, fenilpropil ve naftilmetil'i içerir.

10 Burada kullanıldığı şekliyle "C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil" terimi, 3 ila 7 karbon atomu ve oksijen, kükürt ve azottan seçilen en az bir heteroatom içeren doymuş monosiklik halkaları belirtir ve bunların benzo kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun heterosikloalkil grupları oksetanil, azetidini, tetrahidrofuranil, dihidrobenzo-furanil, dihidrobenzotienil, pyrrolidini, indolini, isoindolini, oksazolidini, tiazolidini, isotiazolidini, imidazolidini, tetrahidropirani, kromanil,  
15 tetrahidro-tiopyranil, piperidini, 1,2,3,4-tetrahidrokinolini, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolini, piperazini, 1,2,3,4-tetrahidrokinoksalini, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pyrazini, homopiperazini, morfolini, benzoksazini, tiomorfolini, azepanil, oksazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil" terimi, 3 ila 7 karbon atomu ve oksijen,  
20 kükürt ve azot arasından seçilen en az bir heteroatom içeren ve bunların benzo kaynaşık analoglarını içerebilen tekli doymamış veya çoklu doymamış monosiklik halkaları belirtir. Uygun heterosikloalkenil grupları tiazolini, isotiazolini, imidazolini, dihidropirani, dihidrotiopyranil ve 1,2,3,6-tetrahidropiridini'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "C<sub>4-9</sub> heterobisikloalkil" terimi, karbon atomlarından bir veya daha  
25 fazlasının, oksijen, kükürt ve azottan seçilen bir veya daha fazla heteroatom ile değiştirildiği C<sub>4-9</sub> bisikloalkil anlamına gelir. Tipik heterobisikloalkil grupları 3-azabisiklo[3.1.0]heksanil, 2-oksa-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-oksabisiklo[2.2.2]oktanil, quinuklidini,  
2-oksa-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo-[3.2.1]oktanil,  
30 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1]nonanil'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "C<sub>4-9</sub> spiroheterosikloalkil" terimi, 4 ila 9 karbon atomu ve oksijen, kükürt ve azottan seçilen en az bir heteroatom içeren e iki halkanın ortak bir atomla

bağlandığı doymuş bisiklik halka sistemlerini ifade eder. Uygun spiroheterosikloalkil grupları 5-azaspiro[2.3]heksanil, 5-azaspiro[2.4]-heptanil, 2-azaspiro[3.3]heptanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]-oktanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanil, 7-oksa-2-azaspiro[3.5]nonanil, 2-oksa-7-azaspiro-[3.5]nonanil ve 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil'i içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "heteroaril" terimi, tek bir halkadan veya çoklu yoğunlaştırılmış halkalardan türetilmiş en az 5 atom içeren monovalent aromatik grupları belirtir; burada bir veya daha fazla karbon atomu, oksijen, sülfür ve azot arasından seçilen bir veya daha fazla heteroatom ile değiştirilir. Uygun heteroaril grupları furil, benzofuril, dibenzofuril, tienil, benzotienil, tieno[2,3-c]pirazolil, tieno[3,4-b][1,4]dioksinil, dibenzotienil, pirrolil, indolil, 10 pirrolo[2,3-b]piridinil, pirrolo[3,2-c]piridinil, pirrolo[3,4-b]piridinil, pirazolil, pirazolo[1,5-a]piridinil, pirazolo[3,4-d]pirimidinil, indazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, oksazolil, benzoksazolil, isoksazolil, tiazolil, benzotiazolil, isotiazolil, imidazolil, benzimidazolil, imidazo[2,1-b]tiazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[4,5-b]piridinil, purinil, 15 imidazo[1,2-a]pirimidinil, imidazo[1,2-a]pirazinil, oksadiazolil, tiadiazolil, triazolil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidinil, benzotriazolil, tetrazolil, piridinil, kinolinil, isokinolinil, naftiridinil, piridazinil, cinnolinil, ftalazinil, pirimidinil, kinazolinil, pirazinil, kinoksalinil, pteridinil, triazinil ve kromenil gruplarını içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "halojen" teriminin, florin, klorin, bromin ve iyot atomlarını, tipik 20 olarak florin, klorin veya bromu içermesi amaçlanmaktadır.

Buluşun bileşiklerinin bir veya daha fazla asimetric merkeze sahip olması durumunda, buna göre enantiyomerler olarak mevcut olabilirler. Buluşta kullanılan bileşiklerin iki veya daha fazla asimetric merkeze sahip olması durumunda, bunlar ayrıca diastereomerler olarak da bulunabilirler.

Buluşun, tüm bu enantiyomerlerin ve diastereomerlerin kullanımına uzanması ve bunların rasematlar dahil olmak üzere herhangi bir oranda karışımları için anlaşılması gerekmektedir. Formül (I) ve bundan sonra tarif edilecek formüllerin, bütün bireysel stereoizomerleri ve bunların aksi belirtilmediği sürece, bunların tüm olası karışımlarını temsil etmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak, formül (I) bileşikleri totomerler olarak, örneğin 30 keto ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ )  $\leftrightarrow$  enol ( $\text{CH}=\text{CHOH}$ ) totomerler veya amid ( $\text{NHC}=\text{O}$ )  $\leftrightarrow$  hidroksiimin ( $\text{N}=\text{COH}$ ) totomerler olarak mevcut olabilir. Formül (I) ve bundan sonra tarif edilecek formüllerin, bütün bireysel totomerleri ve bunların aksi belirtilmediği sürece, bunların tüm olası karışımlarını temsil etmesi amaçlanmaktadır.

Formül (I) 'de veya bundan sonra verilen formüllerde mevcut olan her bir atomun, doğal

olarak oluşan izotoplarının herhangi birinin formunda mevcut olabileceği, en bol izotopların tercih edildiği şekilde anlaşılabilir. Bu nedenle, örnek olarak, formül (I) 'de veya bundan sonra verilen formüllerde bulunan her bir hidrojen atomu,  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (döteryum) veya  $^3\text{H}$  (trityum) atomu, tercihen  $^1\text{H}$  olarak mevcut olabilir. Benzer şekilde, örnek olarak, formül (I) 'de veya bundan sonra verilen formüllerde bulunan her bir karbon atomu bir  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  ya da  $^{14}\text{C}$  atomu, tercihen  $^{12}\text{C}$  atomu olarak mevcut olabilir.

Bir yönünde, mevcut açıklama yukarıda gösterildiği gibi bir formül (I) bileşiği veya bunun bir N-oksidini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya bunun bir glukuronid türevini veya bunun bir ko-kristalini sağlar; burada

10 Q;  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$  veya  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$  temsil eder; ya da Q, isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)$  ve  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ 'den seçilmiş bir, iki veya üç heteroatomlu bağlantı içeren isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış  $\text{C}_{1-6}$  alkilen zincirini temsil eder;

15 Z;  $\text{C}_{3-7}$  sikloalkil, aril,  $\text{C}_{3-7}$  heterosikloalkil,  $\text{C}_{3-7}$  heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir; ya da Z;  $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$  ya da  $-\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^2$ 'yi temsil eder; bu kısımlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla süstitüent tarafından ikame edilebilir.

A, E, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{Z}^1$  ve  $\text{Z}^2$  yukarıda tanımlandığı gibidir.

20 Başka bir yönünde, mevcut açıklama yukarıda gösterildiği gibi bir formül (I) bileşiği veya bunun bir N-oksidini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını veya bunun bir glukuronid türevini veya bunun bir ko-kristalini sağlar; burada

$\text{R}^1$  halojen ya da siyanoyu; ya da  $\text{C}_{1-6}$  alkil,  $\text{C}_{2-6}$  alkenil,  $\text{C}_{2-6}$  alkinil,  $\text{C}_{3-7}$  sikloalkil,  $\text{C}_{4-7}$  sikloalkenil,  $\text{C}_{3-7}$  sikloalkil( $\text{C}_{1-6}$ )alkil, aril, aril( $\text{C}_{1-6}$ )alkil,  $\text{C}_{3-7}$  heterosikloalkil,  $\text{C}_{3-7}$  heterosikloalkil( $\text{C}_{1-6}$ )alkil,  $\text{C}_{3-7}$  heterosikloalkenil,  $\text{C}_{4-9}$  heterobisikloalkil, heteroaril, heteroaril( $\text{C}_{1-6}$ )alkil, ( $\text{C}_{3-7}$ )heterosikloalkil( $\text{C}_{1-6}$ )alkil-aril-, heteroaril( $\text{C}_{3-7}$ )heterosikloalkil-, ( $\text{C}_{3-7}$ )sikloalkil-heteroaril-, ( $\text{C}_{3-7}$ )sikloalkil-( $\text{C}_{1-6}$ )alkil-heteroaril-, ( $\text{C}_{4-7}$ )sikloalkenil-heteroaril-, ( $\text{C}_{4-9}$ )bisikloalkil-heteroaril-, ( $\text{C}_{3-7}$ )heterosikloalkil-heteroaril-, ( $\text{C}_{3-7}$ )heterosikloalkil( $\text{C}_{1-6}$ )alkil-heteroaril-, ( $\text{C}_{3-7}$ )heterosikloalkenil-heteroaril-, ( $\text{C}_{4-9}$ )heterobisikloalkil-heteroaril- ya da ( $\text{C}_{4-9}$ )spiroheterosikloalkil -heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla süstitüent tarafından ikame edilebilir; ve

A, E, Q, Y, Z ve  $\text{R}^2$  yukarıda tanımlandığı gibidir.

Açıklamaya uygun bileşikler isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir düz veya dallanmış alkilen zinciri içerdiğinde, bunların tipik değerleri metilen ( $-\text{CH}_2-$ ), (metil)metilen, etilen ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), (etil)metilen, (dimetil)-metilen, (metil)etilen, propilen ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), (propil)metilen ve (dimetil)etilen'i içerir, bu zincirlerin herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir. Uygun olarak bu tür zincirler ikame edilmemiş, monosübstitüe ya da disübstitüe olur. Tipik olarak, bu tür zincirler sübstitüe edilmemiş veya monosübstitüe edilmiştir. Bir düzenlemede bu zincirler, ikame edilmez. Bir düzenlemede bu zincirler, monosübstitüedir. Başka bir düzenlemede bu zincirler, disübstitüedir.

Açıklamaya uygun bir bileşikte bulunabilen alkilen zinciri üzerindeki tipik sübstitüentlerin örnekleri halojen, siyano, trifluorometil, okso, hidroksi,  $\text{C}_{1-6}$  alkoksi, karboksi( $\text{C}_{1-6}$ )alkoksi, trifluorometoksi, amino,  $\text{C}_{1-6}$  alkilamino, di( $\text{C}_{1-6}$ )alkilamino,  $\text{C}_{2-6}$  alkilkarbonilamino, karboksi, benziloksikarbonil, tetrazolil, aminokarbonil,  $\text{C}_{1-6}$  alkilaminokarbonil ve di( $\text{C}_{1-6}$ )alkilaminokarbonil'i içerir.

Açıklamaya uygun bir bileşikte bulunabilen alkilen zinciri üzerindeki uygun sübstitüentlerin spesifik örnekleri arasında floro, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, karboksimetoksi, amino, asetilamino, karboksi, benziloksikarbonil ve tetrazolil bulunur.

Burada açıklanan formül (I) bileşiklerinin daha ayrıntılı düzenlemeleri ve yönleri aşağıda verilmektedir.

İlk düzenlemede A; oksijeni temsil eder.

İkinci düzenlemede A; sülfürü temsil eder.

Üçüncü bir düzenlemede A;  $\text{N-R}^3$ 'ü temsil eder.

Birinci bir düzenlemede, E, tamsayı Y'nin doğrudan imidazol halkasına bağlandığı kovalent bir bağı temsil eder.

İkinci bir düzenlemede E -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ya da -N(R<sup>4</sup>)-'ü temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde E, -O-'ı temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde E, -S-'yi temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde E, -S(O)-'yu temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü bir yönünde E, -S(O)<sub>2</sub>-yi temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci bir yönünde E, -N(R<sup>4</sup>)-'ü temsil eder.

Üçüncü bir düzenlemede, E opsiyonel olarak süstitüe edilmiş düz ya da dallı C<sub>1-4</sub> alkilen zincirini temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, E opsiyonel olarak süstitüe edilmiş metilen (-CH<sub>2</sub>-) bağı temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde, E opsiyonel olarak s (metil)metilen bağı temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde; E opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (etil)metilen bağı temsil eder.

Genel olarak, E bir kovalent bağı temsil eder; veya E, -N (R<sup>4</sup>)- ü temsil eder; veya E, isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-4</sub> alkilen zinciridir.

Tipik olarak E, -N(R<sup>4</sup>)-'ü temsil eder; veya E, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-4</sub> alkilen zincirini temsil eder.

Uygun olarak, E bir kovalent bağı temsil eder; veya E, -N(R<sup>4</sup>)-'ü temsil eder; veya E, metilen (-CH<sub>2</sub>-), (metil) metilen veya (etil) metilen'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir.

Genel olarak E, -N(R<sup>4</sup>)- 'ü temsil eder; veya E, isteğe göre isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla ikame edici ile ikame edilebilen metilen (-CH<sub>2</sub>-) veya (etil) metilen'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, E; -N(R<sup>4</sup>)-, ya da opsiyonel olarak ikame edilmiş substituted metilen'i temsil eder.

E ile temsil edilen bağdaki tipik süstitüentlerin seçilmiş örnekleri halojen, trifluorometil, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkoksi, trifluorometoksi, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, karboksi, benziloksikarbonil ve tetrazolil bulunur.

E ile temsil edilen bağdaki tipik süstitüentlerin spesifik örnekleri arasında fluoro, trifluorometil, hidroksi, metoksi, karboksimetoksi, trifluorometoksi, amino, metilamino, dimetilamino, asetilamino, karboksi, benziloksikarbonil ve tetrazolil bulunur.

E üzerindeki tipik bir substituentin özel bir örneği hidroksidir.

E'nin tipik örnekleri -N(R<sup>4</sup>)-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH(OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH(NHCOCH<sub>3</sub>)-, -CH(CO<sub>2</sub>H)-, -CH(CO<sub>2</sub>benzil)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)(OH)- ve

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-'i içerir; veya E bir kovalent bağı temsil edebilir.

E'nin uygun değerleri -N(R<sup>4</sup>)-, -CH<sub>2</sub>- ve -CH(OH)-'yi içerir. Bir düzenlemede E; -N(R<sup>4</sup>)-'ü temsil eder. Başka bir düzenlemede E; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder. Başka bir düzenlemede E; -CH(OH)-'yi temsil eder.

- 5 Başka bir düzenlemede E; -CH(OCH<sub>3</sub>)-'ü temsil eder.

Başka bir düzenlemede E; -CH(NH<sub>2</sub>)-'yi temsil eder

İlave bir düzenlemede E -CH(CH<sub>3</sub>)-'ü temsil eder. Bu düzenlemenin belirli bir yönünde, E ile temsil edilen -CH(CH<sub>3</sub>)- bağı (S) stereokimyasal konfigürasyonundadır.

Başka bir düzenlemede E; -C(CH<sub>3</sub>)(OH)-'yi temsil eder.

- 10 Birinci bir düzenlemede, Q, tamsayı Z'nin doğrudan imidazol halkasına bağlandığı kovalent bir bağı temsil eder.

İkinci bir düzenlemede, Q; -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- ya da -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-'yi temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde Q, -O-'ı temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde Q, -S-'yi temsil eder. Bu

- 15 düzenlemenin üçüncü bir yönünde Q, -S(O)-'yu temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü bir yönünde Q, -S(O)<sub>2</sub>-'yi temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci bir yönünde Q, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-'i temsil eder. Bu düzenlemenin altıncı bir yönünde Q, N(R<sup>5</sup>)-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yedinci bir yönünde Q; -C(O)N(R<sup>5</sup>)-'i temsil eder. Bu düzenlemenin sekizinci bir yönünde Q, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-'yu temsil eder. Bu düzenlemenin dokuzuncu bir yönünde Q; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-'i temsil eder. Bu düzenlemenin onuncu bir yönünde Q; -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-i temsil eder.

Üçüncü bir düzenlemede, Q, isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- e -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- grubundan seçilen bir, iki veya üç heteroatom içeren bağlantılar içeren isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder. Bu düzenlemenin

- 25 birinci yönünde, Q isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder. Düzenlemenin ikinci bir yönünde, Q, bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- e -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- grubundan seçilen bir heteroatom içeren bağlantılar içeren isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder. Düzenlemenin
- 30 üçüncü bir yönünde, Q, bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- e -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- grubundan seçilen bir, iki heteroatom içeren bağlantılar içeren isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder. Düzenlemenin dördüncü bir yönünde, Q,

bağımsız bir şekilde -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)(NR<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- e -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- grubundan seçilen üç heteroatom içeren bağlantılar içeren isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder. Düzenlemenin beşinci bir yönünde, Q, bağımsız bir şekilde O-, -S-,  
5 -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)- ve -N(R<sup>5</sup>)C(O)- grubundan seçilen bir, iki ya da üç heteroatom içeren bağlantılar içeren isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder.

Tipik olarak, Q bir kovalent bağı temsil eder; veya Q, -S(O)- ya da -S(O)<sub>2</sub>-'yi temsil eder; veya Q, isteğe bağlı olarak -O-, -S-, -N(R<sup>5</sup>)-, -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, ve -N(R<sup>5</sup>)C(O)- arasından  
10 seçilmiş bir veya iki heteroatom içeren bağlantı içeren isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir düz veya dallanmış C<sub>1-6</sub> alkilen zincirini temsil eder.

Q ile temsil edilen bağlantıdaki tipik süstitüentlerin seçilmiş örnekleri arasında halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C1-6 alkoksi ve amino bulunur.

Q ile temsil edilen bağlantıdaki tipik süstitüentlerin spesifik örnekleri arasında floro, siyano,  
15 triflorometil, hidroksi, metoksi ve amino bulunur.

Benzer şekilde, Q bir kovalent bağı temsil eder ya da Q -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ya da -N(R<sup>5</sup>)- temsil eder; veya Q; -CH<sub>2</sub>-, -CH(F)-, -CF<sub>2</sub>-, -CH(CN)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH(NH<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CF<sub>2</sub>-, -CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>3</sub>)O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)O-, -CH(CF<sub>3</sub>)O-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>S(O)-, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-,  
20 -CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH(F)-, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
25 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>5</sup>)- ya da -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-'ı temsil eder.

Uygun bir şekilde, Q; bir kovalent bağı ya da -CH<sub>2</sub>-, -CH(CN)-, -CH(OH)-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)- ya da -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-'yi temsil edebilir..

Daha özel olarak, Q bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q; -CH<sub>2</sub>- temsil eder.

30 Q'nun belirli değerleri -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S- ve -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-'yi içerir. İlk düzenlemede Q; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder. İkinci düzenlemede Q; -CH(OH)-'yi temsil eder. Üçüncü düzenlemede Q; -CH<sub>2</sub>O-'yu temsil eder. Dördüncü düzenlemede Q; -CH<sub>2</sub>S-'yi temsil eder. Beşinci düzenlemede Q; -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-'yi temsil eder.

Genel olarak, Y; C<sub>3-7</sub> sikloalkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Tipik olarak Y, her biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilen aril veya heteroarili temsil eder.

- 5 Birinci düzenlemede Y opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Y sübstitüe edilmemiş C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y represents monosubstitüe C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y; disubstitüe C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i temsil eder.

- 10 İkinci düzenlemede Y; opsiyonel olarak ikame edilmiş arili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde Y; ikame edilmemiş arili. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y represents monosubstitüe aril'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y; disubstitüe aril'i temsil eder.

- 15 Üçüncü düzenlemede, Y opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Y sübstitüe edilmemiş C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y monosubstitüe C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde Y disubstitüe C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i temsil eder.

- 20 Dördüncü düzenlemede; Y opsiyonel olarak ikame edilmiş heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Y sübstitüe edilmemiş heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Y monosubstitüe heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin diğer bir yönünde, Y; disubstitüe heteroaril'i temsil eder.

Uygun olarak Y, benzosiklobutenil, fenil, tienil, tiyazolil veya piridinili temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

- 25 Uygun olarak, Y; fenil, tienil ya da tiazolil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Uygun bir şekilde, Y, bir ya da daha fazla sübstitüent ile opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş fenili temsil eder.

- 30 Kısım Y üzerinde bulunabilecek isteğe bağlı sübstitüentlerin örnekleri, aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüentsini içerir; halojen, siyano, nitro, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyloksi, amino, C<sub>1-6</sub> alkil-amino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, arilamino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonylamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, C<sub>3-6</sub> sikloalkilkarbonil, C<sub>3-6</sub> heterosikloalkilkarbonil, karboksi, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, aminokarbonil,

C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkil-aminokarbonil, aminosulfonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminosulfonil ve di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonil.

Y kısmındaki opsiyonel sübstitüentlerin tipik örnekleri C<sub>1-6</sub> alkil'i içerir.

Kısım Y üzerindeki belirli sübstitüentlerin örnekleri arasında fluoro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, isopropil, trifluorometil, hidroksi, metoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, metilsulfoniloksi, amino, metilamino, tert-butilamino, dimetilamino, fenilamino, asetilamino, metil-sulfonilamino, formil, acetil, siklopropilkarbonil, azetidinilkarbonil, pyrrolidinil-karbonil, piperidinilkarbonil, piperazinilkarbonil, morfolinilkarbonil, karboksi, metoksikarbonil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, aminosulfonil, metilaminosulfonil ve dimetilaminosulfonil bulunur.

Y kısmındaki belirli sübstitüentlerin tipik örnekleri metil'i içerir.

Y'nin tipik değerleri benzosiklobutenil, fenil, fluorofenil (including 2-fluorofenil, 3-fluorofenil and 4-fluorofenil), klorofenil (including 2-kloro-fenil, 3-klorofenil and 4-klorofenil), difluorofenil (including 2,6-difluoro-fenil), (kloro)(fluoro)fenil (including 5-kloro-2-fluorofenil and 2-kloro-5-fluorofenil), diklorofenil (including 2,5-diklorofenil and 2,6-diklorofenil), metilfenil (including 4-metilfenil), dimetilfenil (including 2,5-dimetilfenil and 2,6-dimetilfenil), (trifluorometil)fenil [including 2-(trifluorometil)fenil], (kloro)(trifluorometil)fenil [including 5-kloro-2-(trifluorometil)fenil], (metil)-(trifluorometil)fenil [including 2-metil-5-(trifluorometil)fenil], bis(trifluoro-metil)fenil [including 2,5-bis(trifluorometil)fenil], metoksifenil (including 2-metoksifenil), (difluorometoksi)fenil [including 2-(difluorometoksi)fenil and 3-(difluorometoksi)fenil], (difluorometoksi)(fluoro)fenil [including 2-(difluoro-metoksi)-5-fluorofenil and 2-(difluorometoksi)-6-fluorofenil], (kloro)(difluoro-metoksi)fenil [including 5-kloro-2-(difluorometoksi)fenil and 6-kloro-2-(difluorometoksi)fenil], (siyano)(difluorometoksi)fenil [including 6-siyano-2-(difluorometoksi)fenil], (trifluorometoksi)fenil [including 2-(trifluorometoksi)-fenil], metilsulfoniloksifenil, (amino)(kloro)fenil (including 5-amino-2-kloro-fenil), metiltienil (including 3-metiltien-2-il), metiltiazolil (including 2-metil-1,3-tiazol-4-il), (kloro)(metil)tiazolil (including 5-kloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il), dimetiltiazolil (including 2,4-dimety1-1,3-tiazol-5-il) ve piridinil'i içerir (piridin-3-il ve piridin-4-il dahil).

Seçilen Y değerleri arasında diklorofenil, dimetilfenil, (diflorometoksi) -fenil, (diflorometoksi) (floro) fenil, metilsulfoniloksifenil, metiltienil ve dimetiltiazolil bulunur.

Bir düzenlemede Y; 2,5-diklorofenili temsil eder.

Başka bir düzenlemede Y; 2,5-dimetilfenili temsil eder.

Belirli bir düzenlemede Y, 2-(difluorometoksi)fenil'i temsil eder.

Başka bir düzenlemede, Y; (difluorometoksi)(fluoro)fenil'i temsil eder.

Başka bir düzenlemede Y; 3-metiltien-2-ili temsil eder.

Başka bir düzenlemede Y; 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il'i temsil eder.

5 Bir düzenlemede Z; hidrojeni temsil eder.

Diğer bir düzenlemede Z; hidrojenden başkadır.

Seçilen bir düzenlemede Z hidrojen; veya C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-7</sub> sikloalkil, aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil veya heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; veya Z -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> veya  
10 -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>'yi temsil eder, bu kısımlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Başka bir düzenlemede Z hidrojen; veya C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-7</sub> sikloalkil, aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil veya heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; veya Z -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> veya  
15 -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>'yi temsil eder, bu kısımlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

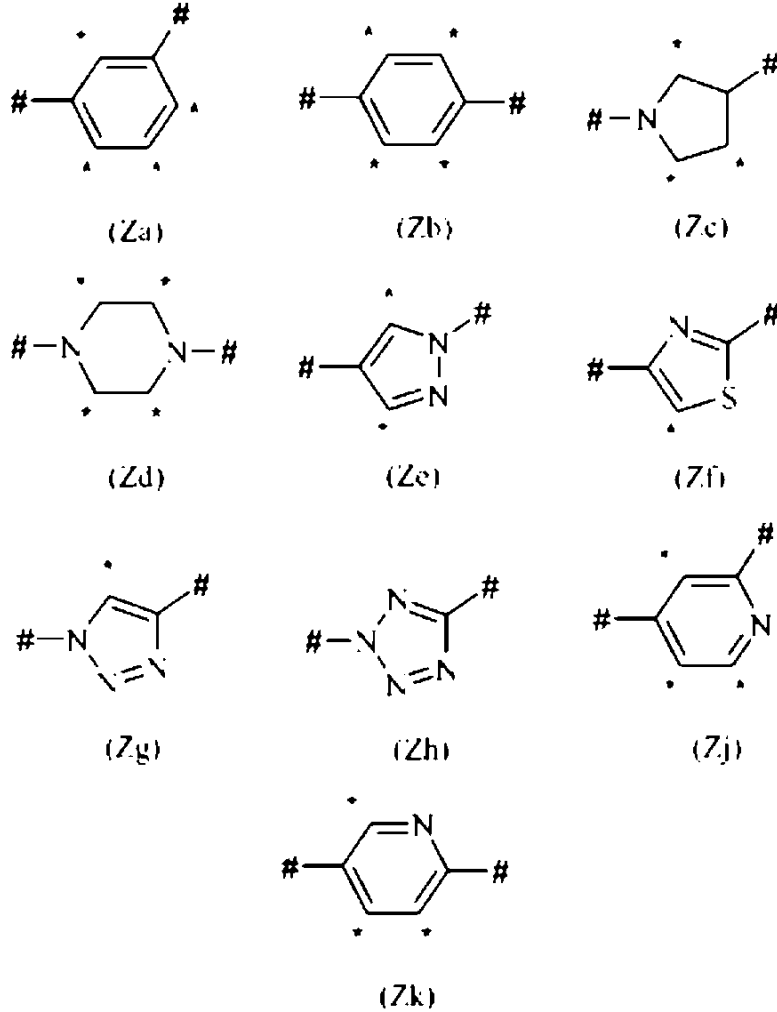
Uygun olarak Z, hidrojeni temsil eder; veya Z, C<sub>1-6</sub> alkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir; Z; -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>'yi temsil eder; bu kısımlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da  
20 daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Tipik olarak Z hidrojen, fluoro ya da trifluorometil'i; ya da Z metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, tert-butil, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, fenil, tetrahidrofuranyl, pirrolidinil, indolinil, tetrahidropiranyl, piperidinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinolinil, morfolinil, azokanil, tiazolinil, furil, tienil, pirazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, benzoksazolil, isoksazolil, tiazolil, benzotiazolil, imidazolil, benzimidazolil, [1,2,4]triazolo[1,5-g]-pirimidinil, tetrazolil, piridinil, kinolinil, isokinolinil, ftalazinil, pirimidinil ya da pirazinil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir; ya da Z; -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> 'yi ya da -Z<sup>1</sup>-C(O)-Z<sup>2</sup>'yi temsil eder, bu kısımlardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

30 Z<sup>1</sup> kısmı, bir aril, C<sub>3-7</sub> heterosiklo-alkil veya heteroaril grubundan türetilmiş iki değerli bir radikali temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir. Tipik olarak, Z<sup>1</sup> kısmı bir fenil, pirolidinil, piperazinil, pirazolil, tiyazolil, triazolil, tetrazolil veya piridinil grubundan türetilmiş iki değerli bir radikali temsil

eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir. Z<sup>1</sup> kısmının tipik değerleri formül (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf),(Zg),(Zh),(Zj) ve (Zk)'yi içerir:

burada,



- 5 semboller #, Z<sup>1</sup> kısmınının, molekülün geri kalanına bağlanma noktalarını temsil eder; ve yıldız işaretleri (\*), isteğe bağlı sübstitüentlerin bağlanma bölgesini temsil eder.

Kısım Z<sup>1</sup> 'nin belirli değerleri yukarıda belirtildiği üzere formül (Za), (Zc), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh) ve (Zj)'nin gruplarını içerir.

- 10 Z<sup>2</sup> kısmı aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil veya heteroaril temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir. Tipik olarak, Z<sup>2</sup> fenil, pirrolidinil, oksazolidinil, imidazolidinil, morfolinil, imidazolinil, tiazolil, imidazolil, tetrazolil veya piridinil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe

bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Kısım Z, Z<sup>1</sup> ya da Z<sup>2</sup> üzerinde bulunabilecek isteğe bağlı sübstitüentlerin örnekleri, aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüentsini içerir; halojen, siyano, nitro, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, okso, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluoro-metoksi, trifluorometoksi, C<sub>1-3</sub> alkilenedioksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonylamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino-karbonil, aminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkilaminosulfonyl, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonyl, aminokarbonilamino ve hidrazinokarbonil.

Kısım Z, Z<sup>1</sup> ya da Z<sup>2</sup> üzerindeki belirli sübstitüentlerin örnekleri arasında fluoro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, etil, isopropil, trifluorometil, okso, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, metilenedioksi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonyl, amino, metilamino, tert-butilamino, dimetilamino, dimetilaminometil, dimetilaminoetil, asetilamino, metilsulfonyl-amino, formil, asetil, karboksi, metoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, aminosulfonyl, metilaminosulfonyl, dimetilaminosulfonyl, aminokarbonilamino ve hidrazinokarbonil bulunur.

Z<sup>2</sup>'nin tipik değerleri fenil, hidroksifenil, oksopirrolidinil, diokso-pirrolidinil, (hidroksi)(okso)pirrolidinil, (amino)(okso)pirrolidinil, (okso)oksazolidinil, oksoimidazolidinil, morfolinil, imidazolinil, metiltiazolil, formiltiazolil, imidazolil, tetrazolil ve piridinil'i içerir.

Z<sup>2</sup> 'nin seçili değerleri oksopirrolidinil ve (okso)oksazolidinil'i içerir. Bir düzenlemede Z<sup>2</sup>; oksopirrolidinili temsil eder. Başka bir düzenlemede Z<sup>2</sup> (okso)oksazolidinili temsil eder.

Z'nin tipik değerleri include hidrojen, fluoro, trifluorometil, metil, etil, n-propil, isopropil, isobutil, tert- butil, siklopropil, siklopentil, sikloheksil, okso-sikloheksil, fenil, bromofenil, siyanofenil, nitrofenil, metoksifenil, difluoro-metoksifenil, trifluorometoksifenil, metilenedioksifenil, metilsulfonylifenil, dimetilaminofenil, asetilaminofenil, metilsulfonylaminofenil, karboksifenil, aminokarbonilfenil, metilaminokarbonilfenil, dimetilaminokarbonilfenil, aminokarbonilaminofenil, tetrahidrofuranil, oksopirrolidinil, dimetilamino-pirrolidinil, tert-butoksikarbonilpirrolidinil, indolinil, tetrahidropiranil, piperidinil, etilpiperidinil, tert -butoksikarbonilpiperidinil, aminokarbonilpiperidinil, 2-okso-3,4-dihidrokinolinil, morfolinil, azokanil, oksotiazolinil, furil, hidroksimetilfuril, tienil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, benzoksazolil, metilisoksazolil, dimetilisoksazolil, metiltiazolil, aminotiazolil, benzotiazolil, metilbenzotiazolil,

aminobenzotiazolil, imidazolil, metilimidazolil, metil-benzimidazolil, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil, dimetilaminoetiltetrazolil, piridinil, fluoropiridinil, kloropiridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)-(metil)piridinil, trifluorometilpiridinil, oksopiridinil, metokspiridinil, metil-sulfonilpiridinil, dimetilaminometilpiridinil, asetilaminopiridinil, 5 karboksi-piridinil, metoksikarbonilpiridinil, aminokarbonilpiridinil, (aminokarbonil)(fluoro)-piridinil, metilaminokarbonilpiridinil, dimetilaminokarbonilpiridinil, hidrazino-karbonilpiridinil, kinolinil, isokinolinil, (metil)(okso)ftalazinil, pirimidinil, pirazinil, oksopirrolidinilfenil, dioksopirrolidinilfenil, (hidroksi)(okso)pirrolidinil-fenil, (amino)(okso)pirrolidinilfenil, (okso)oksazolidinilfenil, oksoimidazolidinil-fenil, 10 imidazolinilfenil, metiltiazolilfenil, formiltiazolilfenil, imidazolil-fenil, tetrazolilfenil, fenilpirrolidinil, hidroksifenilpiperazinil, (metil)-(fenil)pirazolil, oksoimidazolidiniltiazolil, hidroksifeniltriazolil, morfolinil-tetrazolil, oksopirrolidinilpiridinil, (okso)oksazolidinilpiridinil, oksoimidazolidinil-piridinil, piridiniltiazolil, piridiniltetrazolil ve morfolinilkarbonilfenil'i içerir.

Z'nin özel değerleri hidrojen, metil, metilsulfonilfenil, piridinil, metilsulfonilpiridinil, 15 oksopirrolidinilfenil, (hidroksi)(okso)pirrolidinilfenil ve (okso)oksazolidinilfenil'i içerir. Birinci düzenlemede Z; hidrojeni temsil eder. İkinci düzenlemede Z; metili temsil eder. Üçüncü düzenlemede Z, metilsulfonil-fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Z 3-(metilsulfonil)fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Z 4-(metilsulfonil)fenil'i temsil eder. Dördüncü düzenlemede Z; piridinili temsil eder. Bu 20 düzenlemenin bir yönünde Z; piridin-4-il'i temsil eder. Beşinci düzenlemede Z, oksopirrolidinilfenili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Z 3-(2-okso-pirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Altıncı düzenlemede, Z (hidroksi)(okso)pirrolidinilfenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Z 3-(3-hidroksi-2-okso-pirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde, Z 25 3-(4-hidroksi-2-okso-pirrolidin-1-il)fenil'i temsil eder. Yedinci düzenlemede Z, (okso)oksazolidinilfenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, Z 3-(2-okso-oksazolidinil-3-il)fenil'i temsil eder. Sekizinci düzenlemede Z; metilsulfonilpiridinil'i temsil eder.

Z'nin uygun değerleri hidrojen ve metildir.

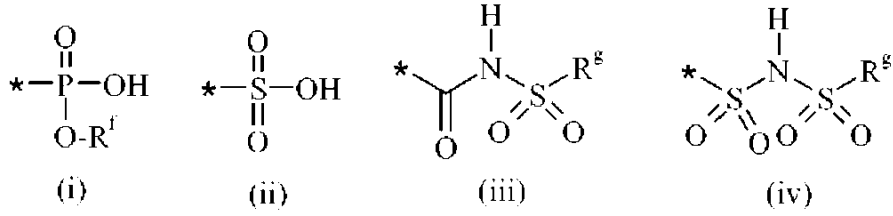
30 Uygun şekilde,  $R^1$  ve  $R^2$  bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, trifluorometil ya da  $-CO_2R^d$ yi temsil eder ya da  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{2-6}$  alkinil, aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil, heteroaril,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-aril-, heteroaril  $-(C_{3-7})$ heterosikloalkil-,  $(C_{3-7})$ sikloalkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ sikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-,  $(C_{4-7})$ sikloalkenil-heteroaril-,  $(C_{4-9})$ bisiklo alkil -heteroaril-,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil-heteroaril-, 35  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkenil-heteroaril-,

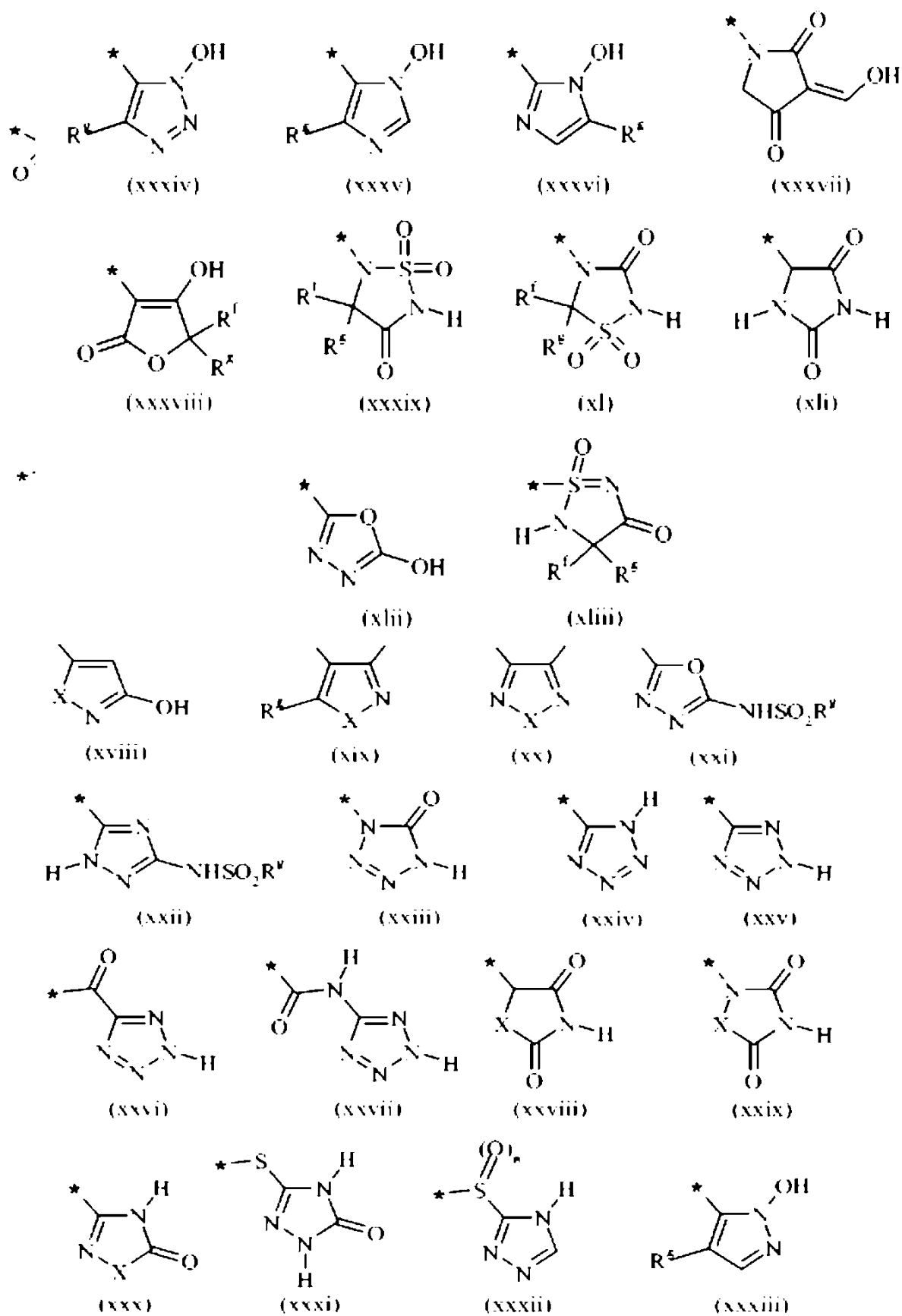
(C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil-heteroaril- ya da (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>1</sup> ya da R<sup>2</sup>'de bulunabilecek isteğe bağlı sübstitüentlerin örnekleri arasında  
 5 aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüent bulunur; halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, nitro, nitro(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, difluorometil, trifluorometil, difluoroetil, trifluoroetil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkiloksi, C<sub>1-3</sub> alkilenedioksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkil-sulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl(C<sub>1-6</sub>)alkil, okso, amino, amino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino,  
 10 hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkoksiamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, [(C<sub>1-6</sub>)alkoksi](hidroksi)(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, [(C<sub>1-6</sub>)alkiltio](hidroksi)(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, N-[di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil-  
 15 (C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino, (hidroksi)[(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, okso(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkilheteroarilamino, heteroaril(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkilheteroaril(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonil]amino, (C<sub>2-6</sub>)alkil-karbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>3-6</sub> alkenilkarbonilamino, bis[(C<sub>3-6</sub>)alkenilkarbonil]amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilkarbonil]amino, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl-amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl]amino, bis[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl]amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino, karboksi-(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkilkarbonil, fenilkarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarboniloksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilmetilidenil, a karboksilik asit izostere ya da prodrug moiety Ω, -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino-karbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminokarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, aminosulfonyl, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil ve [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]-sulfoksiminil.

"Karboksilik asit izoster veya ön ilaç kısmı" ifadesi ile, bir karboksilik asit grubuna benzer olan ve bu yüzden bunları taklit edebilen bir biyolojik sistem tarafından tanınacak olan ve bir karboksilik asit kısmından yapısal olarak farklı olan ve biyolojik bir sistem tarafından in vivo olarak bir karboksilik asit grubuna kolayca dönüştürülebilen herhangi bir fonksiyonel grup  
 35 kastedilmektedir. Bazı yaygın karboksilik asit izosterlerinin bir özeti, N.A. Meanwell

tarafından J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-2591 'de açıklanmıştır (Bkz. Özellikle Şekiller 25 ve 26). Alternatif bir karboksilik asit isoster N Pemberton ve ark. tarafından açıklanmıştır (ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Uygun karboksilik asit izoster veya  $\Omega$  ile temsil edilen ön ilaç kısımlarının tipik örnekleri, formül (i) ila (xliii)'nin fonksiyonel gruplarını içerir:





burada,

yıldız işareti (\*) molekülün geri kalanına bağlanma bölgesini temsil eder;

n; sıfır, 1 ya da 2'dir.

X; oksijen veya sülfürü temsil eder;

5 R<sup>f</sup>; hidrojen, C<sub>1-6</sub> alkil ya da -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH'yi temsil eder;;

R<sup>g</sup>; C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ya da -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>'ü temsil eder;

R<sup>h</sup> hidrojen, siyano ya da -C(=O)R<sup>d</sup>'yi temsil eder; burada R<sup>d</sup> yukarıda tanımlandığı gibidir; ve

R<sup>i</sup>; hidrojen ya da halojeni temsil eder.

Bir düzenlemede n 0'dır. Diğer bir düzenlemede n 1'dir. Başka bir düzenlemede n 2'dir.

10 Bir düzenlemede X; oksijeni temsil eder. Diğer bir düzenlemede X; sülfürü temsil eder.

Bir düzenlemede R<sup>f</sup>; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede, R<sup>f</sup> ; C<sub>1-6</sub> alkil'i, özellikle metil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede R<sup>f</sup>; -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH'dir.

Bir düzenlemede R<sup>g</sup>; C<sub>1-6</sub> alkili, özellikle metili temsil eder. Başka bir düzenlemede, R<sup>g</sup> trifluorometil, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ya da -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>'ü temsil eder.

15 Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>g</sup> trifluorometil'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde R<sup>g</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F'yi temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde R<sup>g</sup>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>'yi temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü bir yönünde R<sup>g</sup>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>'ü temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci bir yönünde R<sup>g</sup>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>'ü temsil eder.

20 Bir düzenlemede R<sup>h</sup> hidrojendir. Başka bir düzenlemede R<sup>h</sup>; siyanoyu temsil eder. Başka bir düzenlemede, R<sup>h</sup>; -C(=O)R<sup>d</sup>'yi özellikle metoksikarbonil'i temsil eder.

Bir düzenlemede R<sup>i</sup>; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede R<sup>i</sup>; halojeni, özellikle kloroyu temsil eder.

25 Seçilmiş bir düzenlemede, Ω; tetrazolili, özellikle yukarıda gösterildiği gibi formül (xxiv) veya (xxv)'deki C-bağlı bir tetrazolil parçasını, özellikle yukarıda gösterildiği gibi bir formül (xxiv)'ün bir grubunu temsil eder.

Başka bir düzenlemede Ω, C<sub>1-6</sub> alkilsülfonilaminokarbonil'i, örn. R<sup>g</sup> 'nin C<sub>1-6</sub> alkili temsil ettiği, yukarıda gösterildiği gibi bir formül (iii) parçasını temsil eder.

Başka bir düzenlemede, Ω; C<sub>1-6</sub> alkilaminosülfonil'i yani; R<sup>g</sup> 'un C<sub>1-6</sub> alkil'i temsil ettiği gibi yukarıda belirtildiği üzere formül (x)'in bir kısmını temsil eder.

30 Başka bir düzenlemede, Ω (C<sub>1-6</sub>)alkilkarbonilaminosülfonil'i, yani R<sup>g</sup> 'nin C<sub>1-6</sub> alkili temsil

ettiği, yukarıda gösterildiği gibi bir formül (v) parçasını temsil eder.

R<sup>1</sup> veya R<sup>2</sup> üzerinde bulunabilecek isteğe bağlı süstitüentlerin tipik örnekleri arasında bağımsız olarak C<sub>1-6</sub> alkilden seçilen bir, iki veya üç substitüent vardır.

R<sup>1</sup> ya da R<sup>2</sup> üzerindeki özel süstitüentlere örnekler arasında fluoro, kloro, bromo, 5 fluorometil, fluoroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobutil, tert-butil, difluorometil, trifluorometil, difluoroetil, trifluoro-etil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, karboksisiklobutiloksi, metilene-dioksi, etilenedioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonyl, metilsulfonyletil, okso, amino, aminometil, aminoisopropil, 10 metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroksietilamino, hidroksipropilamino, (hidroksi)(metil)propilamino, metoksiamino, metoksi etilamino, (hidroksi)-(metoksi)(metil)propilamino, (hidroksi)(metiltio)butilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroksietil)amino, hidroksimetilsiklopentilamino, 15 hidroksisiklobutilmetilamino, (siklopropil)(hidroksi)propilamino, morfoliniletal-amino, oksopirrolidinilmetilamino, etiloksadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletal-amino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolil-metilamino, asetilamino, N-asetil-N-metilamino, N-isopropilkarbonil-N-metil-amino, asetilaminometil, etenilkarbonilamino, bis(etenilkarbonil)amino, N-siklopropilkarbonil-N-metilamino, 20 metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino, tert-butoksikarbonilamino, metoksikarboniletal-amino, etilaminokarbonilamino, butilaminokarbonilamino, metilsulfonylamino, N-metil-N-(metilsulfonyl)amino, bis(metilsulfonyl)amino, N-(karboksimetil)-N-metilamino, N-(karboksietil)-N-metilamino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, isopropilkarbonil, siklobutilkarbonil, 25 fenilkarbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-butoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletal, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonilmetilidenil, metilsulfonylamino-karbonil, asetilaminosulfonyl, metoksiaminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksioksadiazolil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, 30 hidroksietilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, aminokarbonilmetil, aminosulfonyl, metilaminosulfonyl, dimetilaminosulfonyl, metilsulfoksiminil ve (metil)(N-metil)sulfoksiminil bulunur.

R<sup>1</sup> ya da R<sup>2</sup> 'deki belirli substitüentlerin tipik örnekleri metil'i içerir..

Tipik olarak , R<sup>1</sup> hidrojen, halojen, siyano ya da -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; ya da C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>2-6</sub> alkinil, aril, C<sub>3-7</sub> 35 heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil, heteroaril, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-aril-,

heteroaril(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-heteroaril-, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil-heteroaril- ya da  
 5 (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Uygun şekilde, R<sup>1</sup> halojen, siyano ya da -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; ya da C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>2-6</sub> alkinil, aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil, heteroaril, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-(C<sub>1-6</sub>)alkil-aril-,  
 heteroaril(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-heteroaril-,  
 10 (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-heteroaril-, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil-heteroaril- ya da  
 (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

15 Genel olarak, R<sup>1</sup> halojen ya da siyano; ya da C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>2-6</sub> alkinil, aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil,  
 C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil, heteroaril, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-aril-,  
 heteroaril(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil-heteroaril-,  
 (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil-heteroaril-, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-heteroaril-,  
 20 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil-heteroaril-,  
 (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil-heteroaril- ya da (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil -heteroaril'i temsil eder,  
 bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Daha genel olarak, R<sup>1</sup> halojen'i; ya da R<sup>1</sup> heteroaril'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri  
 25 isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Birinci düzenlemede R<sup>1</sup>; hidrojeni temsil eder.

İkinci düzenlemede R<sup>1</sup>; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde R<sup>1</sup>; bromoyu temsil eder.

Üçüncü düzenlemede R<sup>1</sup>; siyanoyu temsil eder.

30 Dördüncü düzenlemede R<sup>1</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>'yi temsil eder.

Beşinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak ikame edilmiş C<sub>1-6</sub> alkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş etil'i temsil eder.

Altıncı düzenlemede R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş C<sub>2-6</sub> alkinili temsil eder. Bu

düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş butinil'i temsil eder.

Yedinci düzenlemede R<sup>1</sup>; opsiyonel olarak ikame edilmiş aril'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş fenil'i temsil eder.

5 Sekizinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i temsil eder.

Dokuzuncu düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil'i temsil eder.

10 Onuncu düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak ikame edilmiş heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin seçili yönlerinde, R<sup>1</sup> benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isoksazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, quinolinil, piridazinil, pirimidinil veya pirazinil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir.

15 On birinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-aril-i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş pirrolidinilmetilfenil-i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperazinilmetilfenil-i temsil eder.

On ikinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş heteroaril(C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkil-i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piridinilpiperazinil-i temsil eder.

20 On üçüncü düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-heteroaril-i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpirazolil-i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci yönünde R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpiridinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklopropilpirimidinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü bir yönünde R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklobutilpirimidinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklopentilpirimidinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin altıncı bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpirimidinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin yedinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpirazinil-i.

30 On dördüncü düzenlemede R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-7</sub>)-sikloalkenil-heteroaril-i temsil eder.

On beşinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkil-heteroaril-i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel

olarak sübstitüe edilmiş pirrolidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş tetrahidropiranilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş piperidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş piperazinilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş morfolinilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin altıncı bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş tiomorfolinil-piridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yedinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş diazeganilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin sekizinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş oksetanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin dokuzuncu bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş azetidilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin onuncu bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş etrahidrofuranilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on birinci bir yönünde R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş pirrolidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on ikinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş tetrahidropiranil-pirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on üçüncü bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş piperidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on dördüncü bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş piperazinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on beşinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş morfolinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on altıncı bir yönünde, R<sup>1</sup> ; opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş tiomorfolinil-pirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on yedinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş azezanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on sekizinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş oksazezanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on dokuzuncu bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş diazezanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirminci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş tiadiazezanil-pirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirmi birinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş ksetanilpirazinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirmi ikinci yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş piperidinilpirazinil-'i temsil eder.

Onaltıncı düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş morfolinilmetiltienil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş morfoliniletipirazolil-'i temsil eder.

On yedinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkenil-heteroaril-'i temsil eder.

On sekizinci bir düzenlemede R<sup>1</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş

(C<sub>4-9</sub>)-heterobisikloalkil-heteroaril-'i temsil eder.

On dokuzuncu düzenlemede, R<sup>1</sup> ; opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-9</sub>)-spiroheterosikloalkil-heteroaril-'i içerir.

Yirminci bir düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilmetilpirimidinil-'i temsil eder.

Yirmi birinci düzenlemede, R<sup>1</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-9</sub>)-bisikloalkil-heteroaril-'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R<sup>1</sup>; hidrojen, bromo, siyano ya da -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; ya da etil, butinil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isoksazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, sikloheksilpirazolil, sikloheksilpiridinil, siklopropilpirimidinil, siklobutilpirimidinil, siklopentilpirimidinil, sikloheksilpirimidinil, sikloheksilpirazinil, sikloheksilmetilpirimidinil, sikloheksenilpiridinil, sikloheksenilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil, bisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, bisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, bisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, tetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, piperazinil-piridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazapanilpiridinil, oksetanilpirimidinil, azetidinilpirimidinil, tetrahidrofuranilpirimidinil, pirrolidinil-pirimidinil, tetrahidropiranilpirimidinil, piperidinilpirimidinil, piperazinil-pirimidinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinilpirimidinil, morfolinil-pirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, azeapanilpirimidinil, oksazeapanilpirimidinil, diazeapanilpirimidinil, tiadazeapanilpirimidinil, oksetanilpirazinil, piperidinil-pirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0]-heksanilpiridinil, 3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0]heksanil-pirimidinil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil-pirimidinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil-pirimidinil, 2-oksabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil-pirimidinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil-pirimidinil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, 3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]-nonanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.4]heptanilpirimidinil, 2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil-pirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanil-pirimidinil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil-pirimidinil'i temsil eder, bunlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent ile

ikame edilebilir.

Açıklamak gerekirse, R<sup>1</sup> bromo'yu; ya da R<sup>1</sup> pirazolil'i temsil eder; bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

- R<sup>1</sup>'in isteğe bağlı sübstitüentlerine tipik örnekler, aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüentği içerir: halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, nitro(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, trifluoroetil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkiloksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, okso, amino, amino-(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino(C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil]amino, bis[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil]amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkil-karboniloksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil-metilidenil, a karboksilik asit isostere ya da prodrug moiety Ω. as defined herein, -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, aminokarbonil, aminosulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil ve [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]sulfoksiminil.

R<sup>1</sup> 'de bulunan opsiyonel sübstitüentlerin uygun örnekleri; C<sub>1-6</sub> alkil'den bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç substitüenti içerir.

- R<sup>1</sup> üzerindeki özel sübstitüentlere tipik örnekler arasında aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüent bulunur; fluoro, kloro, fluorometil, fluoroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, trifluorometil, trifluoroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifluoro-etoksi, karboksisiklobutiloksi, metiltio, metilsulfonil, metilsulfoniletil, okso, amino, aminometil, aminoisopropil, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, asetilaminometil, metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(karboksietil)-N-(metil)amino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-butoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksi-karbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonil-metilidenil, metilsulfonilaminokarbonil, asetilaminosulfonil, metoksiamino-karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksioksadiazolil, aminokarbonil, amino-sulfonil, metilsulfoksiminil ve (metil)(N-metil)sulfoksiminil bulunur.

R<sup>1</sup> 'de bulunan opsiyonel sübstitüentlerin uygun örnekleri; metilden bağımsız olarak seçilen

bir, iki ya da üç substitüenti içerir.

Belirli bir düzenlemede, R<sup>1</sup> hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil ile ikame edilir. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>1</sup> ; hidroksiisopropil ile, özellikle 2-hidroksiprop-2-il ile süstitüe edilir.

Seçilen R<sup>1</sup> değerleri hidrojen, bromo, siyano, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, metoksikarbonil-etil, etoksikarboniletil, hidroksibutiril, klorofenil, hidroksifenil, metil-sulfonilfenil, aminometilfenil, aminoisopropilfenil, asetilaminometilfenil, asetilfenil, metoksikarbonilfenil, aminokarbonilfenil, aminosulfonilfenil, asetilaminosulfonilfenil, (metoksikarbonil)(metil)pirrolidinil, oksopiperidinil, etoksikarbonilpiperidinil, metilsulfonilpiperazinil, morfolinil, metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, tert-butoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, metoksikarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil) [N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolil, metilindazolil, dimetilisoksazolil, hidroksiisopropiltiazolil, metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, fluoro-piridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, dimetilpiridinil, trifluorometilpiridinil, etenilpiridinil, hidroksiisopropilpiridinil, metokspiridinil, (metoksi)(metil)piridinil, isopropokspiridinil, trifluoroetokspiridinil, (metil)-(trifluoroetoksi)piridinil, metilsulfonilpiridinil, oksopiridinil, (metil)(okso)-piridinil, (dimetil)(okso)piridinil, aminopiridinil, metilaminopiridinil, dimetil-aminopiridinil, metoksietilaminopiridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino-piridinil, metilsulfonilaminopiridinil, [bis(metilsulfonil)amino]piridinil, karboksipiridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil, fluoroisopropil-pirimidinil, hidroksiisopropilpirimidinil, metokspirimidinil, karboksisiklobutiloksi-pirimidinil, metiltiopirimidinil, metilsulfonilpirimidinil, oksopirimidinil, aminopirimidinil, dimetilaminopirimidinil, metoksietilaminopirimidinil, N-(karboksietil)-N-(metil)aminopirimidinil, karboksisiklopentilaminopirimidinil, karboksisiklopropilmetilaminopirimidinil, asetoksiisopropilpirimidinil, etoksikarboniletilpirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, karboksi-sikloheksilpirazolil, karboksisikloheksilpiridinil, fluorometilsiklopropilpirimidinil, asetilaminometilsiklopropilpirimidinil, hidroksisiklobutilpirimidinil, karboksi-siklopentilpirimidinil, karboksisikloheksilpirimidinil, (karboksi)(metil)sikloheksil-pirimidinil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksilpirimidinil, karboksimetilsikloheksil-pirimidinil, etoksikarbonilsikloheksilpirimidinil, (metoksikarbonil)(metil)-sikloheksilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil, karboksi-sikloheksilpirazinil, karboksisikloheksilmetilpirimidinil, karboksisikloheksenil-piridinil, karboksisikloheksenilpirimidinil,

- etoksikarbonilsikloheksenilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil,  
 karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil,  
 karboksibisiklo[4.1.0]heptanil-pirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil,  
 pirrolidinilpiridinil, hidroksipirrolidinilpiridinil, hidroksitetrahidropiranilpiridinil,  
 5 piperidinilpiridinil, asetilpiperidinilpiridinil, (karboksi)(metil)piperidinilpiridinil,  
 [(karboksi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinil, [(karboksi)(metil)piperidinil](kloro)piridinil,  
 piperazinilpiridinil, (metil)(piperazinil)piridinil, siyanoetilpiperazinilpiridinil,  
 trifluoroetilpiperazinilpiridinil, metilsulfonilpiperazinilpiridinil,  
 metil-sulfoniletilpiperazinilpiridinil, oksopiperazinilpiridinil, asetilpiperazinilpiridinil,  
 10 (tert-butoksikarbonilpiperazinil)(metil)piridinil, karboksimetilpiperazinilpiridinil,  
 karboksietilpiperazinilpiridinil, etoksikarbonilmetilpiperazinilpiridinil,  
 etoksikarboniletilpiperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinil-piridinil,  
 oksotiomorfolinilpiridinil, dioksotiomorfolinilpiridinil, oksodiazepanil-piridinil,  
 fluorooksetanilpirimidinil, hidroksioksetanilpirimidinil, hidroksiazetidinil-pirimidinil,  
 15 (hidroksi)(metil)azetidinilpirimidinil, karboksiazetidinilpirimidinil,  
 (tert-butoksikarbonil)(hidroksi)azetidinilpirimidinil, tetrazolilazetidinilpirimidinil,  
 hidroksitetrahidrofuranilpirimidinil, hidroksipirrolidinilpirimidinil,  
 karboksi-pirrolidinilpirimidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinilpirimidinil,  
 karboksimetil-pirrolidinilpirimidinil, etoksikarbonilpirrolidinilpirimidinil,  
 20 fluoro-tetrahidropiranilpirimidinil, hidroksitetrahidropiranilpirimidinil,  
 difluoropiperidinil-pirimidinil, (siyano)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (hidroksi)(nitrometil)piperidinil-pirimidinil, (hidroksi)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (hidroksi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinil, (hidroksimetil)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 metil-sulfonilpiperidinilpirimidinil, oksopiperidinilpirimidinil,  
 25 (formil)(metil)-piperidinilpirimidinil, karboksipiperidinilpirimidinil,  
 (karboksi)(fluoro)piperidinil-pirimidinil, (karboksi)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (karboksi)(etil)piperidinil-pirimidinil, (karboksi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinil,  
 (karboksi)(hidroksi)-piperidinilpirimidinil, (karboksi)(hidroksimetil)piperidinilpirimidinil,  
 (karboksi)-(metoksi)piperidinilpirimidinil, (amino)(karboksi)piperidinilpirimidinil,  
 30 karboksi-metilpiperidinilpirimidinil, metoksikarbonilpiperidinilpirimidinil,  
 etoksikarbonil-piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinil,  
 (metoksi-karbonil)(metil)piperidinilpirimidinil, (etil)(metoksikarbonil)piperidinil-pirimidinil,  
 (isopropil)(metoksikarbonil)piperidinilpirimidinil, (etoksikarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (n-butoksikarbonil)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 35 (etoksikarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinil,  
 (etoksikarbonil)-(hidroksimetil)piperidinilpirimidinil,

- (metoksi)(metoksikarbonil)piperidinil-pirimidinil,  
(karboksi)(metoksikarbonil)piperidinilpirimidinil,  
(metil)(morfoliniletoksikarbonil)piperidinilpirimidinil, etoksikarbonilmetilpiperidinil-pirimidinil,  
metilsulfonilaminokarbonilpiperidinilpirimidinil, asetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinil,  
5 metoksiaminokarbonilpiperidinilpirimidinil, tetrazolilpiperidinilpirimidinil,  
hidroksioksadiazolilpiperidinilpirimidinil, amino-sulfonilpiperidinilpirimidinil,  
piperazinilpirimidinil, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinil, oksopiperazinilpirimidinil,  
karboksipiperazinilpirimidinil, karboksietil-piperazinilpirimidinil,  
ter<sup>^</sup>butoksikarbonilpiperazinilpirimidinil, tetrazolilmetil-piperazinilpirimidinil,  
10 trioksoheksahidro-[ 1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil,  
dimetilmorfolinilpirimidinil, hidroksimetilmorfolinil-pirimidinil, karboksimorfolinilpirimidinil,  
(karboksi)(metil)morfolinilpirimidinil, karboksimetilmorfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil,  
diokso-tiomorfolinilpirimidinil, karboksiazepanilpirimidinil, karboksioksazepanil-pirimidinil,  
oksodiazepanilpirimidinil, (oksodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinil,  
15 (oksodiazepanil)(metoksi)pirimidinil, (metil)(okso)diazepanilpirimidinil,  
diokso-tiadiazepanilpirimidinil, hidroksioksetanilpirazinil,  
(karboksi)(metil)piperidinil-pirazinil, (etoksikarbonil)(metil)piperidinilpirazinil,  
morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil,  
karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridazinil,  
20 karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil,  
(karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil,  
metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil,  
etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil-pirimidinil,  
2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil,  
25 karboksi-2-oksa-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,  
30 (hidroksi)(metil)(okso)-2-oksabisiklo[2.2.2]oktanil-pirimidinil,  
karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil,  
metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil,  
okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil,  
etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil,  
35 3-oksa-8-azabisiklo-[3.2.1]oktanilpirimidinil, okso-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil,  
karboksi-3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanilpirimidinil,

karboksi-5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil,  
(karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil,  
karboksi-5-azaspiro[2.4]heptanil-pirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil,  
2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil-pirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil,  
5 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ve  
(diokso)(metil)-2,4,8-triazaspiro [4.5] dekanilpirimidinil'i içerir.

R<sup>1</sup>'in açıklayıcı değerleri bromo ve metilpirazolildir.

R<sup>1</sup> 'in özel bir değeri metilpirazolil'dir.

Belirli bir düzenlemede R<sup>2</sup> hidrojeni temsil eder.

10 Tercihen R<sup>3</sup>; hidrojen ya da metili temsil eder.

Birinci düzenlemede R<sup>3</sup>; hidrojeni temsil eder. İkinci bir düzenlemede R<sup>3</sup> C<sub>1-6</sub> alkil'i, özellikle metil'i temsil eder.

Tercihen R<sup>4</sup>; hidrojen ya da metili temsil eder.

15 Birinci düzenlemede R<sup>4</sup>; hidrojeni temsil eder. İkinci bir düzenlemede, R<sup>4</sup> C<sub>1-6</sub> alkil'i, metil'i temsil eder.

Tercihen R<sup>5</sup>; hidrojen, metil ya da etili temsil eder.

Birinci düzenlemede R<sup>5</sup>; hidrojeni temsil eder. İkinci bir düzenlemede, R<sup>5</sup>; C<sub>1-6</sub> alkil'i, özellikle metil ya da etil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde R<sup>5</sup>; metili temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde R<sup>5</sup>; etili temsil eder.

20 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> ya da R<sup>e</sup>'deki uygun sübstitüentlere ya da heterosiklik kısım -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>'deki tipik örnekler: halojen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, amino(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, trifluorometil, okso, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkilkarboniloksi, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, fenilamino, pyridinilamino,  
25 C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonylamino, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil ve di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil'i içerir.

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> ya da R<sup>e</sup>, ya da uygun sübstitüentlere ya da heterosiklik kısım -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>'deki tipik örnekler fluoro, kloro, bromo, metil, etil, isopropil, metoksi, isopropoksi, difluorometoksi,  
30 trifluorometoksi, metoksimetil, metiltio, etiltio, metilsulfinil, metilsulfonyl, hidroksi, hidroksimetil, hidroksietil, aminometil, siyano, trifluorometil, okso, asetil, karboksi, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, acetoksi, amino, metilamino,

etilamino, dimetilamino, fenilamino, pyridinilamino, asetilamino, tert-butoksikarbonilamino, asetilaminometil, metilsulfonilamino, aminokarbonil, metilaminokarbonil ve dimetilaminokarbonil'i içerir.

5 Uygun olarak  $R^a$ ,  $C_{1-6}$  alkil, aril ( $C_{1-6}$ ) alkil veya heteroaril ( $C_{1-6}$ ) alkili temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

$R^a$ 'nın seçilen değerleri arasında metil, etil, benzil ve izoindolilpropil bulunur; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

$R^a$ 'deki uygun sübstitüentlerin seçili örnekleri  $C_{1-6}$  alkoksi ve okso'yu içerir.

10  $R^a$ 'deki spesifik sübstitüentlerin seçili örnekleri metoksi ve okso'yu içerir.

Bir düzenlemede,  $R^a$  ; opsiyonel olarak ikame edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^a$  ideal olarak sübstitüe edilmemiş  $C_{1-6}$  alkil, özellikle metil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde,  $R^a$  ideal olarak sübstitüe edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i, örn. metoksietil'i içerir. Başka bir düzenlemede,  $R^a$  opsiyonel olarak ikame edilmiş arili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^a$  sübstitüe edilmemiş aril'i, özellikle fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde,  $R^a$  monosubstitüe aril'i, özellikle metilfenil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^a$  opsiyonel olarak ikame edilmiş aril( $C_{1-6}$ )alkil'i, ideal olarak unsubstitüe aril( $C_{1-6}$ )alkil, özellikle benzil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^a$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş heteroaril'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^a$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş heteroaril( $C_{1-6}$ )alkil, örn. dioksoisindolilpropil'i temsil eder.

$R^a$ 'spesifik değerleri metil, metoksietil, benzil ve dioksoisindolilpropil'i içerir.

Özel bir yönde,  $R^b$  hidrojen veya trifluorometil; veya  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil,  $C_{3-7}$  sikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil, aril, aril( $C_{1-6}$ )alkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil, heteroaril veya heteroaril( $C_{1-6}$ )alkil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Seçilen  $R^b$  değerleri hidrojen; veya  $C_{1-6}$ alkil, aril ( $C_{1-6}$ ) alkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil veya  $C_{3-7}$  heterosikloalkil ( $C_{1-6}$ ) alkil bulunmaktadır; bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

30 Tipik  $R^b$  değerleri hidrojen ve  $C_{1-6}$  alkili içerir.

Açıklamak gerekirse,  $R^b$  hidrojen ya da trifluorometil; ya da metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, 2-metilpropil, tert-butil, pentil, heksil, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, siklopropilmetil, siklobutilmetil, siklopentilmetil, sikloheksilmetil, fenil, benzil, feniletıl,

azetidinil, tetrahidrofuril, tetrahidrotienil, pirrolidinil, piperidinil, homopiperidinil, morfolinil, azetidinilmetil, tetrahidrofurilmetil, pirrolidinilmetil, pirrolidiniletil, pirrolidinilpropil, tiazolidinilmetil, imidazolidiniletil, piperidinilmetil, piperidiniletil, tetrahidrokinolinilmetil, piperazinilpropil, morfolinilmetil, morfoliniletil, morfolinilpropil, piridinil, indolilmetil, 5 pirazolilmetil, pirazoliletil, imidazolilmetil, imidazoliletil, benzimidazolilmetil, triazolilmetil, piridinilmetil ya da piridiniletil'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>b</sup>'nin temsili değerleri arasında hidrojen; veya metil, etil, n-propil, benzil, pirolidinil veya morfolinilpropil bulunur; , bu gruptan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent 10 tarafından ikame edilebilir.

R<sup>b</sup>'deki uygun sübstitüentlerin özel örnekleri C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, hidroksi, siyano, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, di-(C<sub>1-6</sub>)alkilamino ve C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino'yu içerir.

R<sup>b</sup> 'deki belirli sübstitüentlerin özel örnekleri metoksi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonyl, 15 hidroksi, siyano, tert-butoksikarbonil, dimetilamino ve tert-butoksikarbonilamino'yu içerir.

R<sup>b</sup> 'nin özel değerleri hidrojen, metil, metoksietil, metiltioetil, metilsulfiniletil, metilsulfonyletil, hidroksietil, siyanoetil, dimetilamino -etil, tert-butoksikarbonilaminoetil, dihidroksipropil, benzil, pirolidinil, tert-butoksikarbonilpirolidinil ve morfolinilpropil'i içerir.

Bir düzenlemede R<sup>b</sup>; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede R<sup>b</sup>; C<sub>1-6</sub> alkil, özellikle 20 metili temsil eder.

Seçilen R<sup>c</sup> değerleri hidrojen; veya C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-7</sub> sikloalkil veya C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil'i içerir; bu gruptan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Belirli bir yönde, R<sup>c</sup> hidrojen, C<sub>1-6</sub> alkil ya da C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i temsil eder.

R<sup>c</sup>'nin temsili değerleri arasında hidrojen; veya metil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, 25 tetrahidropiranil ve piperidinil bulunmaktadır; bu gruptan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>c</sup>'deki uygun sübstitüentlerin seçili örnekleri C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil ve C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil'i içerir.

R<sup>c</sup>'deki spesifik sübstitüentlerin seçili örnekleri asetil ve tert-butoksikarbonil'i içerir.

R<sup>c</sup> 'nin özel değerleri hidrojen, metil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, tetrahidropiranil, 30 asetilpiperidinil ve tert-butoksikarbonilpiperidinil, Suitably, R<sup>c</sup> represents hidrojen veya C<sub>1-6</sub> alkil'i içerir. Bir düzenlemede R<sup>c</sup> hidrojendir. Başka bir düzenlemede, R<sup>c</sup>; C<sub>1-6</sub> alkil, özellikle

metil ya da etil'i, özellikle metil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede, R<sup>c</sup>; C<sub>3-7</sub> sikloalkil'i, örn. siklopropil, siklobutil, siklopentil or sikloheksil'i temsil eder.

Alternatif olarak, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> kısmı uygun şekilde azetidin-1-il, pirrolidin-1-il, oksazolidin-3-il, isoksazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, isotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, 5 piperazin-1-il, homopiperidin-1-il, homomorfolin-4-il veya homopiperazin-1-il'i temsil edebilir, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Heterosiklik kısım -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>'deki uygun sübstitüentlerin seçili örnekleri; C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, amino(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, okso, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, 10 karboksi, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, amino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil-amino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkil-sulfonilamino ve aminokarbonil'i içerir.

Heterosiklik kısım -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>'daki belirli sübstitüentlerin seçili örnekleri metil, metilsulfonil, hidroksi, hidroksimetil, aminometil, siyano, okso, asetil, karboksi, etoksikarbonil, amino, 15 asetilamino, asetilaminometil, tert-butoksi-karbonilamino, metilsulfonilamino ve aminokarbonil'i içerir.

Kısım -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>'nin spesifik değerleri include azetidin-1-il, hidroksiazetidin-1-il, hidroksimetilazetidin-1-il, (hidroksi)(hidroksimetil)azetidin-1-il, aminometil-azetidin-1-il, siyanoazetidin-1-il, karboksiazetidin-1-il, aminoazetidin-1-il, aminokarbonilazetidin-1-il, 20 pirrolidin-1-il, aminometilpirrolidin-1-il, oksopirrolidin-1-il, asetilaminometilpirrolidin-1-il, tert-butoksikarbonilaminopirrolidin-1-il, okso-oksazolidin-3-il, hidroksiisoksazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, oksotiazolidin-3-il, diokso-isotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, hidroksipiperidin-1-il, hidroksimetilpiperidin-1-il, aminopiperidin-1-il, asetilaminopiperidin-1-il, tert-butoksikarbonilaminopiperidin-1-il, metilsulfonilaminopiperidin-1-il, morfolin-4-il, 25 piperazin-1-il, metilpiperazin-1-il, metilsulfonilpiperazin-1-il, oksopiperazin-1-il, asetilpiperazin-1-il, etoksikarbonilpiperazin-1-il ve oksohomopiperazin-1-il'i içerir.

Uygun şekilde, R<sup>d</sup> hidrojen'i; ya da C<sub>1-6</sub> alkil, aril veya heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

R<sup>d</sup> için uygun değerlerin seçili örnekleri hidrojen, metil, etil, isopropil, 2-metilpropil, tert-butyi, 30 siklopropil, siklobutil, fenil, tiazolidinil, tienil, imidazolil ve tiazolil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

R<sup>d</sup> 'deki uygun sübstitüenlerin seçili örnekleri halojen, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, okso, C<sub>2-6</sub> alkilkarboniloksi ve di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino'yu içerir.

$R^d$  'deki belirli sübstitüentlerin seçili örnekleri fluoro, metil, methoksi, okso, asetoksi ve dimetilamino'yu içerir.

Bir düzenlemede  $R^d$ ; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^d$  opsiyonel olarak ikame edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^d$  ideal olarak sübstitüe edilmemiş  $C_{1-6}$  alkil'i, örn. metil, etil, isopropil, 2-metilpropil ya da tert-butil'i, özellikle metil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde  $R^d$  ideal olarak sübstitüe edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i, örn. sübstitüe edilmiş metil ya da sü etil'i, asetoksimetil, dimetilaminometil ve trifluoroetil dahil olmak üzere temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^d$  opsiyonel olarak ikame edilmiş aril'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^d$  sübstitüe edilmemiş aril'i, özellikle fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde,  $R^d$  monosübstitüe aril'i, özellikle metilfenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin diğer bir yönünde,  $R^d$  disübstitüe aril'i, örn. dimetoksifenil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^d$  opsiyonel olarak ikame edilmiş heteroaril'i, örn.: tienil, klorotienil, metiltienil, metilimidazolil ya da tiazolil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede  $R^d$  ; opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş  $C_{3-7}$  sikloalkil'i, örn. siklopropil ya da siklobutil'i içerir. Başka bir düzenlemede  $R^d$ ; örneğin tiyazolidinil ya da okso-tiyazolidinil gibi opsiyonel olarak ikame edilmiş  $C_{3-7}$  heterosikloalkil'i temsil eder.

$R^d$  için belirli değerlerin seçili örnekleri hidrojen, metil, acetoksimetil, dimetilaminometil, etil, trifluoroetil, isopropil, 2-metilpropil, tert-butil, siklopropil, siklobutil, fenil, dimetoksifenil, tiazolidinil, oksotiazolidinil, tienil, klorotienil, metiltienil, metilimidazolil ve tiazolil'i içerir.

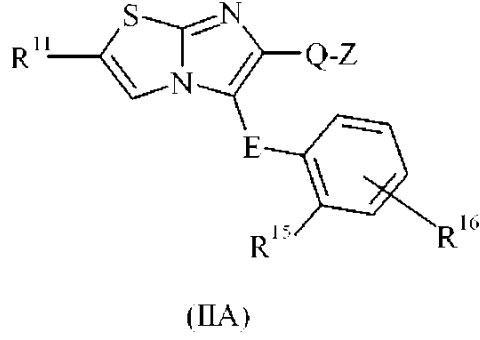
Uygun şekilde,  $R^e$ ;  $C_{1-6}$  alkil ya da aril'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

$R^e$ 'deki uygun sübstitüentlerin seçili örnekleri  $C_{1-6}$  alkil'i, özellikle metil'i içerir.

Bir düzenlemede,  $R^e$  , opsiyonel olarak ikame edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i temsil ederken, ideal olarak unsubstitüe  $C_{1-6}$  alkil'i, örn. metil ya da propil'i, özellikle metil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^e$  opsiyonel olarak ikame edilmiş aril'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^e$  sübstitüe edilmemiş aril'i, özellikle fenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde,  $R^e$  monosübstitüe aril'i, özellikle metilfenil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^e$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş heteroaril'i temsil eder.

$R^e$  'nin seçili değerlerimetil, propil be metilfenil'i içerir.

Açıklamaya göre bir bileşik alt sınıfı, formül (IIA) ve N-oksitlerinin bileşikleri ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların glukuronit türevleri ve bunların ko-kristalleri ile temsil edilir:



burada,

R<sup>11</sup> halojen ya da siyanoyu; ya da R<sup>11</sup> C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>2-6</sub> alkinil, aril, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkil, C<sub>3-7</sub> heterosikloalkenil, heteroaril, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-(C<sub>1-6</sub>)alkil-aril-,  
 5 heteroaril(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil-heteroaril-, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil-heteroaril-, (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil-heteroaril- ya da  
 (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri bir ya da daha  
 10 fazla süstitüent tarafından ikame edilebilir;

R<sup>15</sup> ve R<sup>16</sup> bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, nitro, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, arilamino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonylamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, C<sub>3-6</sub> sikloalkilkarbonil, C<sub>3-6</sub>  
 15 heterosikloalkilkarbonil, karboksi, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkilaminosulfonyl ya da di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonyl'i temsil eder; ve

E, Q ve Z yukarıda tanımlandığı gibidir.

R<sup>11</sup>'de bulunabilecek isteğe bağlı süstitüentlerin örnekleri arasında aşağıdakilerden  
 20 bağımsız olarak seçilen bir, iki veya üç süstitüent bulunur: halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, nitro, nitro(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, difluorometil, trifluorometil, difluoroetil, trifluoroetil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkiloksi, C<sub>1-3</sub> alkilenedioksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfinil, C<sub>1-6</sub> alkil-sulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl(C<sub>1-6</sub>)alkil,  
 25 okso, amino, amino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkoksiamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, [(C<sub>1-6</sub>)alkoksi](hidroksi)(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, [(C<sub>1-6</sub>)alkiltio](hidroksi)(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino(C<sub>1-6</sub>)alkilamino,

N-[di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino,  
 hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil-(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino, (hidroksi)[(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino,  
 (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, okso(C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>  
 alkilheteroarilamino, heteroaril(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkilheteroaril(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, C<sub>2-6</sub>  
 5 alkilkarbonilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonil]amino,  
 (C<sub>2-6</sub>)alkil-karbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>3-6</sub> alkenilkarbonilamino, bis[(C<sub>3-6</sub>)alkenilkarbonil]amino,  
 N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilkarbonil]amino, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino, C<sub>2-6</sub>  
 alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl-amino,  
 N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl]amino, bis[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl]amino,  
 10 N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino,  
 karboksi-(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkilkarbonil,  
 fenilkarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarboniloksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub>  
 alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub>  
 alkoksikarbonilmetilidenil, a karboksilik asit isostere ya da prodrug moiety Ω, burada  
 15 tanımlandığı üzere, -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil,  
 hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino-karbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminokarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil,  
 aminosulfonyl, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil ve  
 [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]-sulfoksiminil.

R<sup>11</sup> üzerindeki özel süstitüentlere örnekler arasında fluoro, kloro, bromo, fluorometil,  
 20 fluoroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobutil, tert-butil,  
 difluorometil, trifluorometil, difluoroetil, trifluoroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil,  
 hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi,  
 karboksisisiklobutiloksi, metilene-dioksi, etilenedioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio,  
 metilsulfinil, metilsulfonyl, metilsulfonyletil, okso, amino, aminometil, aminoisopropil,  
 25 metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroksietilamino, hidroksipropilamino,  
 (hidroksi)(metil)propilamino, metoksiamino, metoksietilamino,  
 (hidroksi)-(metoksi)(metil)propilamino, (hidroksi)(metiltio)butilamino,  
 N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino,  
 N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroksietil)amino, hidroksimetilsiklopentilamino,  
 30 hidroksisisiklobutilmetilamino, (siklopropil)(hidroksi)propilamino, morfolinietilamino,  
 oksopirrolidinilmetilamino, etiloksadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino,  
 tiazolietilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolil-metilamino, asetilamino,  
 N-asetil-N-metilamino, N-isopropilkarbonil-N-metil-amino, asetilaminometil,  
 etenilkarbonilamino, bis(etetilkarbonil)amino, N-siklopropilkarbonil-N-metilamino,  
 35 metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino, tert-butoksikarbonilamino,  
 metoksikarboniletetilamino, etilaminokarbonilamino, butilaminokarbonilamino,

metilsulfonilamino, N-metil-N-(metilsulfonil)amino, bis(metilsulfonil)amino, N-(karboksimetil)-N-metilamino, N-(karboksietil)-N-metilamino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, isopropilkarbonil, siklobutilkarbonil, fenilkarbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-butoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonilmetilidenil, metilsulfonilamino -karbonil, asetilaminosulfonil, metoksiaminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksioksadiazolil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, hidroksietilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, aminokarbonilmetil, aminosulfonil, metilaminosulfonil, dimetilaminosulfonil, metilsulfoksiminil ve (metil)(N-metil)sulfoksiminil bulunur.

Genel olarak,  $R^{11}$   $C_{1-6}$  alkil,  $C_{2-6}$  alkinil, aril,  $C_{3-7}$  heterosikloalkil,  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil, heteroaril,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-aril-, heteroaril  $-(C_{3-7})$ heterosikloalkil-,  $(C_{3-7})$ sikloalkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ sikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-,  $(C_{4-7})$ sikloalkenil-heteroaril-,  $(C_{4-9})$  bisikloalkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-heteroaril-,  $(C_{3-7})$ heterosikloalkenil-heteroaril-,  $(C_{4-9})$ heterobisikloalkil-heteroaril- ya da  $(C_{4-9})$ spiroheterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Daha genel olarak,  $R^{11}$  halojen'i; ya da  $R^{11}$  heteroaril'i temsil eder; bu gruplardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla sübstitüent ile ikame edilebilir.

Burada açıklanan formül (IIA) bileşiklerinin daha ayrıntılı düzenlemeleri ve yönleri aşağıda verilmektedir.

Birinci düzenlemede  $R^{11}$ ; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{11}$ ; bromoyu temsil eder.

İkinci düzenlemede  $R^{11}$ ; siyanoyu temsil eder.

Üçüncü bir düzenlemede  $R^{11}$  ; isteğe bağlı olarak ikame edilmiş  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş etil'i temsil eder.

Dördüncü düzenlemede  $R^{11}$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş  $C_{2-6}$  alkinili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş butinil2i temsil eder.

Beşinci düzenlemede  $R^{11}$ ; opsiyonel olarak ikame edilmiş arili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş fenil'i temsil eder.

Altıncı düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş  $C_{3-7}$  heterosikloalkil'i temsil eder.

Yedinci düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş  $C_{3-7}$  heterosikloalkenil'i temsil eder.

Sekizinci düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin seçili yönlerinde,  $R^{11}$  benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isoksazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, quinolinil, piridazinil, pirimidinil veya pirazinil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri, isteğe bağlı olarak bir ya da daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir.

Dokuzuncu düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş  $(C_{3-7})$ -heterosikloalkil( $C_{1-6}$ )alkil-aril'i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş pirrolidinilmetilfenil'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperazinilmetilfenil'i temsil eder.

Onuncu düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş heteroaril( $C_{3-7}$ )-heterosikloalkil'i temsil eder.

Bu düzenlemenin bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piridinilpiperazinil'i temsil eder. On birinci düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş  $(C_{3-7})$ sikloalkil-heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpirazolil'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci yönünde  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpiridinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklopropilpirimidinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü bir yönünde  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklobutilpirimidinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş siklopentilpirimidinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin altıncı bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilpirimidinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin yedinci bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksil-pirazinil-i.

On ikinci düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş  $(C_{4-7})$ sikloalkenil-heteroaril'i temsil eder.

On üçüncü düzenlemede,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş  $(C_{3-7})$ -heterosikloalkil-heteroaril'i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş pirrolidinilpiridinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tetrahidropiranilpiridinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperidinilpiridinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin dördüncü yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperazinilpiridinil'i temsil eder. Bu düzenlemenin beşinci yönünde,  $R^{11}$  opsiyonel olarak süstitüe edilmiş morfolinil-piridinil-i temsil eder. Bu düzenlemenin altıncı

bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tiomorfolinilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yedinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş diazapanilpiridinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin sekizinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş oksetanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin dokuzuncu bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş azetidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin onuncu bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tetrahidrofuranyl-pirimidinil-'i içerir. Bu düzenlemenin on birinci bir yönünde R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş pirrolidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin onikinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tetrahidropiranylpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on üçüncü bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on dördüncü bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperazinil-pirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on beşinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş morfolinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on altıncı bir yönünde R<sup>11</sup> ; opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tiomorfolinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on yedinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş azeapanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on sekizinci bir yönünde, R<sup>11</sup> ; opsiyonel olarak süstitüe edilmiş oksazeapanil-pirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin on dokuzuncu bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş diazapanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirminci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş tiadiazapanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirmi birinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş ksetanilpirazinil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin yirmi ikinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş piperidinil-pirazinil-'i temsil eder.

On dördüncü düzenlemede, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş morfolinilmetiltienil-'i temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş morfoliniletilpirazolil-'i temsil eder.

On beşinci düzenlemede, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)-heterosikloalkenil-heteroaril-'i temsil eder.

On altıncı bir düzenlemede, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-9</sub>)-heterobisikloalkil-heteroaril-'i temsil eder.

On yedinci düzenlemede, R<sup>11</sup> ; opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-9</sub>)-spiroheterosikloalkil-heteroaril-'i içerir.

On sekizinci düzenlemede R<sup>11</sup> ; opsiyonel olarak süstitüe edilmiş

(C<sub>3-7</sub>)-sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil-heteroaril-'i içerir. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş sikloheksilmetilpirimidinil-'i temsil eder.

On dokuzuncu düzenlemede, R<sup>11</sup> opsiyonel olarak süstitüe edilmiş (C<sub>4-9</sub>)-bisikloalkil-heteroaril-'i temsil eder.

- 5 Uygun şekilde, R<sup>11</sup> bromo ya da siyano'yu; veya R<sup>11</sup> etil, butinil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isoksazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetilfenil, piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, sikloheksilpirazolil, sikloheksilpiridinil, siklopropilpirimidinil, siklobutilpirimidinil, siklopentilpirimidinil,
- 10 sikloheksil-pirimidinil, sikloheksilpirazinil, sikloheksilmetilpirimidinil, sikloheksenilpiridinil, sikloheksenilpirimidinil, bisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil, bisiklo[3.1.0]heksanil-pirimidinil, bisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, bisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, tetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, piperazinil-piridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazepanilpiridinil, oksetanilpirimidinil, azetidinilpirimidinil,
- 15 tetrahidrofuranilpirimidinil, pirrolidinil-pirimidinil, tetrahidropiranilpirimidinil, piperidinilpirimidinil, piperazinil-pirimidinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinilpirimidinil, morfolinil-pirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, azezanilpirimidinil, oksazezanilpirimidinil, diazezanilpirimidinil, tiadiazezanilpirimidinil, oksetanilpirazinil, piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil,
- 20 morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0]-heksanilpiridinil, 3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0]heksanil-pirimidinil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil-pirimidinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil-pirimidinil, 2-oksabisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil-pirimidinil,
- 25 8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil-pirimidinil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, 3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]-nonanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.4]heptanilpirimidinil, 2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil-pirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanil-pirimidinil,
- 30 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil-pirimidinil'i temsil eder, bunlardan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir.

Açıklamak gerekirse, R<sup>11</sup> bromo'yu; ya da R<sup>11</sup> pirazolil'i temsil eder; bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla süstitüent ile ikame edilebilir.

- 35 R<sup>11</sup>'in isteğe bağlı süstitüentlerine tipik örnekler, one, aşağıdakilerden bağımsız olarak

seçilen bir, iki ya da üç sübstitüentği içerir: halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, nitro(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, trifluoroetil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkiloksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl(C<sub>1-6</sub>)alkil, okso, amino, amino-(C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonylamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[(C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonyl]amino, bis[(C<sub>1-6</sub>)alkil-sulfonyl]amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkil-karboniloksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil-metilidenil, a karboksilik asit isostere ya da prodrug moiety Ω. burada tanımlandığı üzere, -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, aminokarbonil, aminosulfonyl, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil ve [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]sulfoksiminil.

R<sup>11</sup> 'de bulunan opsiyonel sübstitüentlerin uygun örnekleri; C<sub>1-6</sub> alkil'den bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç substitüenti içerir.

R<sup>11</sup> üzerindeki özel sübstitüentlere tipik örnekler arasında aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüent bulunur; fluoro, kloro, fluorometil, fluoroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, trifluorometil, trifluoroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifluoro-etoksi, karboksisiklobutiloksi, metiltio, metilsulfonyl, metilsulfonyletil, okso, amino, aminometil, aminoisopropil, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, asetilaminometil, metilsulfonylamino, N-metil-N-(metilsulfonyl)amino, bis(metilsulfonyl)amino, N-(karboksietil)-N-(metil)amino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-butoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksi-karbonilmetil, etoksikarboniletil, morfoliniletoksikarbonil, etoksikarbonil-metilidenil, metilsulfonylaminokarbonil, asetilaminosulfonyl, metoksiamino-karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksioksadiazolil, aminokarbonil, amino-sulfonyl, metilsulfoksiminil ve (metil)(N-metil)sulfoksiminil bulunur.

R<sup>11</sup> 'de bulunan opsiyonel sübstitüentlerin uygun örnekleri; metilden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç substitüenti içerir.

Belirli bir düzenlemede, R<sup>11</sup> hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil ile ikame edilir. Bu düzenlemenin bir yönünde, R<sup>11</sup> ; hidroksiisopropil ile, özellikle 2-hidroksiisoprop-2-il ile sübstitüe edilir.

Seçilen R<sup>11</sup> değerleri bromo, siyano, metoksikarboniletil, etoksikarboniletil, hidroksibutiril,

klorofenil, hidroksifenil, metilsulfonil -fenil, aminometilfenil, aminoisopropilfenil,  
 asetilaminometilfenil, asetilfenil, metoksikarbonilfenil, aminokarbonilfenil,  
 aminosulfonilfenil, asetilaminosulfonilfenil, (metoksikarbonil)(metil)pirrolidinil,  
 oksopiperidinil, etoksikarbonilpiperidinil, metilsulfonilpiperazinil, morfolinil,  
 5 metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil,  
 tert-butoksikarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil,  
 metoksikarbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil,  
 metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil) [N-metil-N-(metilsulfonil)amino]pirazolil, metilindazolil,  
 dimetilisoksazolil, hidroksiisopropiltiazolil, metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, fluoro  
 10 -piridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, dimetilpiridinil,  
 trifluorometilpiridinil, etenilpiridinil, hidroksiisopropilpiridinil, metokspiridinil,  
 (metoksi)(metil)piridinil, isopropokspiridinil, trifluoroetokspiridinil,  
 (metil)-(trifluoroetoksi)piridinil, metilsulfonilpiridinil, oksopiridinil, (metil)(okso)-piridinil,  
 (dimetil)(okso)piridinil, aminopiridinil, metilaminopiridinil, dimetil-aminopiridinil,  
 15 metoksietilaminopiridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino-piridinil, metilsulfonilaminopiridinil,  
 [bis(metilsulfonil)amino]piridinil, karboksipiridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil,  
 fluoroisopropil-pirimidinil, hidroksiisopropilpirimidinil, metokspirimidinil,  
 karboksisiklobutiloksi-pirimidinil, metiltiopirimidinil, metilsulfonilpirimidinil, oksopirimidinil,  
 aminopirimidinil, dimetilaminopirimidinil, metoksietilaminopirimidinil,  
 20 N-(karboksietil)-N-(metil)aminopirimidinil, karboksisiklopentilaminopirimidinil,  
 karboksisiklopropilmetilaminopirimidinil, asetoksisopropilpirimidinil,  
 etoksikarboniletilpirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetilfenil,  
 piperazinilmetilfenil, piridinilpiperazinil, karboksi-sikloheksilpirazolil,  
 karboksisikloheksilpiridinil, fluorometilsiklopropilpirimidinil,  
 25 asetilaminometilsiklopropilpirimidinil, hidroksisiklobutilpirimidinil,  
 karboksi-siklopentilpirimidinil, karboksisikloheksilpirimidinil,  
 (karboksi)(metil)sikloheksil-pirimidinil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksilpirimidinil,  
 karboksimetilsikloheksil-pirimidinil, etoksikarbonilsikloheksilpirimidinil,  
 (metoksikarbonil)(metil)-sikloheksilpirimidinil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksilpirimidinil,  
 30 karboksi-sikloheksilpirazinil, karboksisikloheksilmetilpirimidinil,  
 karboksisikloheksenil-piridinil, karboksisikloheksenilpirimidinil,  
 etoksikarbonilsikloheksenilpirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpiridinil,  
 karboksibisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil,  
 karboksibisiklo[4.1.0]heptanil-pirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2]oktanilpirimidinil,  
 35 pirrolidinilpiridinil, hidroksipirrolidinilpiridinil, hidroksitetrahidropiranilpiridinil,  
 piperidinilpiridinil, asetilpiperidinilpiridinil, (karboksi)(metil)piperidinilpiridinil,

- [(karboksi)(metil)-piperidinil](fluoro)piridinil, [(karboksi)(metil)piperidinil](kloro)piridinil,  
 piperazinilpiridinil, (metil)(piperazinil)piridinil, siyanoetilpiperazinilpiridinil,  
 trifluoroetilpiperazinilpiridinil, metilsulfonilpiperazinilpiridinil,  
 metil-sulfoniletilpiperazinilpiridinil, oksopiperazinilpiridinil, asetilpiperazinilpiridinil,  
 5 (tert-butoksikarbonilpiperazinil)(metil)piridinil, karboksimetilpiperazinilpiridinil,  
 karboksietilpiperazinilpiridinil, etoksikarbonilmetilpiperazinilpiridinil,  
 etoksikarboniletilpiperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil,  
 oksotiomorfolinilpiridinil, dioksotiomorfolinilpiridinil, oksodiazepanil-piridinil,  
 fluorooksetanilpirimidinil, hidroksioksetanilpirimidinil, hidroksiazetidinil-pirimidinil,  
 10 (hidroksi)(metil)azetidinilpirimidinil, karboksiazetidinilpirimidinil,  
 (tert-butoksikarbonil)(hidroksi)azetidinilpirimidinil, tetrazolilazetidinilpirimidinil,  
 hidroksitetrahidrofuranylpirimidinil, hidroksipirrolidinilpirimidinil,  
 karboksi-pirrolidinilpirimidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinilpirimidinil,  
 karboksimetil-pirrolidinilpirimidinil, etoksikarbonilpirrolidinilpirimidinil,  
 15 fluoro-tetrahidropiranilpirimidinil, hidroksitetrahidropiranilpirimidinil,  
 difluoropiperidinil-pirimidinil, (siyano)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (hidroksi)(nitrometil)piperidinil-pirimidinil, (hidroksi)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (hidroksi)(trifluorometil)-piperidinilpirimidinil, (hidroksimetil)(metil)piperidinilpirimidinil, metil  
 -sulfonilpiperidinilpirimidinil, oksopiperidinilpirimidinil, (formil)(metil)-piperidinilpirimidinil,  
 20 karboksipiperidinilpirimidinil, (karboksi)(fluoro)piperidinil-pirimidinil,  
 (karboksi)(metil)piperidinilpirimidinil, (karboksi)(etil)piperidinil-pirimidinil,  
 (karboksi)(trifluorometil)piperidinilpirimidinil, (karboksi)(hidroksi)-piperidinilpirimidinil,  
 (karboksi)(hidroksimetil)piperidinilpirimidinil, (karboksi)-(metoksi)piperidinilpirimidinil,  
 (amino)(karboksi)piperidinilpirimidinil, karboksi-metilpiperidinilpirimidinil,  
 25 metoksikarbonilpiperidinilpirimidinil, etoksikarbonil-piperidinilpirimidinil,  
 (etoksikarbonil)(fluoro)piperidinilpirimidinil, (metoksi-karbonil)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (etil)(metoksikarbonil)piperidinil-pirimidinil, (isopropil)(metoksikarbonil)piperidinilpirimidinil,  
 (etoksikarbonil)-(metil)piperidinilpirimidinil, (n-butoksikarbonil)(metil)piperidinilpirimidinil,  
 (etoksikarbonil)(trifluorometil)piperidinilpirimidinil,  
 30 (etoksikarbonil)-(hidroksimetil)piperidinilpirimidinil,  
 (metoksi)(metoksikarbonil)piperidinil-pirimidinil,  
 (karboksi)(metoksikarbonil)piperidinilpirimidinil,  
 (metil)-(morfoliniletoksikarbonil)piperidinilpirimidinil,  
 etoksikarbonilmetilpiperidinil-pirimidinil, metilsulfonilaminokarbonilpiperidinilpirimidinil,  
 35 asetilamino-sulfonilpiperidinilpirimidinil, metoksiaminokarbonilpiperidinilpirimidinil,  
 tetrazolilpiperidinilpirimidinil, hidroksioksadiazolilpiperidinilpirimidinil,

amino-sulfonilpiperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, metilsulfonilpiperazinil-pirimidinil, oksopiperazinilpirimidinil, karboksipiperazinilpirimidinil, karboksietil-piperazinilpirimidinil, tert-butoksikarbonilpiperazinilpirimidinil, tetrazolimetil-piperazinilpirimidinil, trioksoheksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, 5 dimetilmorfolinilpirimidinil, hidroksimetilmorfolinil-pirimidinil, karboksimorfolinilpirimidinil, (karboksi)(metil)morfolinilpirimidinil, karboksimetilmorfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, diokso-tiomorfolinilpirimidinil, karboksiazepanilpirimidinil, karboksioksazepanil-pirimidinil, oksodiazepanilpirimidinil, (oksodiazepanil)(trifluorometil)pirimidinil, (oksodiazepanil)(metoksi)pirimidinil, (metil)(okso)diazepanilpirimidinil, 10 diokso-tiadiazepanilpirimidinil, hidroksioksetanilpirazinil, (karboksi)(metil)piperidinil-pirazinil, (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]heksanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, 15 metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil-pirimidinil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-2-oksa-5-azabisiklo-[2.2.1]heptanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo [3.1.1]heptanilpirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpiridinil, karboksi-3-azabisiklo 20 [4.1.0]heptanilpirimidinil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[4.1.0]heptanilpirimidinil, etoksikarbonil-3-azabisiklo-[4.1.0]heptanilpirimidinil, (hidroksi)(metil)(okso)-2-oksabisiklo[2.2.2]oktanil-pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo [3.2.1 Joktanilpirimidinil, metoksikarbonil-3 -azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 25 etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanilpirimidinil, 3-oksa-8-azabisiklo-[3.2.1]oktanilpirimidinil, okso-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanilpirimidinil, karboksi-3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanilpirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3]heksanilpirimidinil, 30 karboksi-5-azaspiro[2.4]heptanilpirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil-pirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanilpirimidinil, 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanil-pirimidinil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanilpirimidinil ve (diokso)(metil)-2,4,8-triazaspiro [4.5] dekanilpirimidinil'i içerir.

R<sup>11</sup>'in açıklayıcı değerleri bromo ve metilpirazolildir.

35 Tipik olarak, R<sup>15</sup> ve R<sup>16</sup> bağımsız olarak hidrojen, fluoro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil,

isopropil, trifluorometil, hidroksi, metoksi, difluoro-metoksi, trifluorometoksi, metiltio, metilsulfmil, metilsulfonil, amino, metil-amino, tert-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formil, acetil, siklopropilkarbonil, azetidinilkarbonil, pyrrolidinilkarbonil, piperidinilkarbonil, piperazinilkarbonil, morfolinilkarbonil, karboksi, metoksikarbonil, amino-karbonil, metilaminokarbonil, dimetilaminokarbonil, aminosulfonil, metilamino-sulfonil ve dimetilaminosulfonil'i temsil edebilir.

$R^{15}$  'in tipik değerleri hidrojen, halojen,  $C_{1-6}$  alkil, trifluorometil,  $C_{1-6}$  alkoksi, difluorometoksi ve trifluorometoksi'yi içerir.

Birinci düzenlemede  $R^{15}$ ; hidrojeni temsil eder. İkinci düzenlemede  $R^{15}$ ; halojeni temsil eder.

Bu düzenlemenin ilk yönünde  $R^{15}$ ; floroyu temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde  $R^{15}$ ; kloroyu temsil eder. Üçüncü düzenlemede  $R^{15}$ ;  $C_{1-6}$  alkili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{15}$ ; metili temsil eder. Dördüncü düzenlemede  $R^{15}$ ; triflorometili temsil eder. Beşinci düzenlemede  $R^{15}$ ;  $C_{1-6}$  alkoksiyi temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{15}$ ; metoksiyi temsil eder. Altıncı düzenlemede  $R^{15}$ ; diflorometoksiyi temsil eder. Yedinci düzenlemede  $R^{15}$ ; triflorometoksiyi temsil eder.

$R^{15}$  'in seçili değerleri hidrojen, fluoro, kloro, metil, trifluorometil, metoksi, difluorometoksi ve trifluorometoksi'yi içerir.

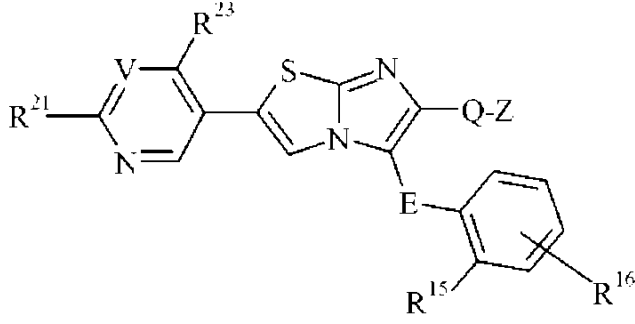
$R^{16}$  'nın tipik değerleri hidrojen, halojen, siyano,  $C_{1-6}$  alkil, trifluorometil, difluorometoksi ve amino'yu içerir.

Birinci düzenlemede  $R^{16}$ ; hidrojeni temsil eder. İkinci düzenlemede  $R^{16}$ ; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde  $R^{16}$ ; floroyu temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde  $R^{16}$ ; kloroyu temsil eder. Üçüncü düzenlemede  $R^{16}$ ; siyanoyu temsil eder. Dördüncü düzenlemede  $R^{16}$ ;  $C_{1-6}$  alkili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{16}$ ; metili temsil eder. Beşinci düzenlemede  $R^{16}$ ; triflorometili temsil eder. Altıncı düzenlemede  $R^{16}$ ; diflorometoksiyi temsil eder. Yedinci düzenlemede  $R^{16}$ ; aminoyu temsil eder.

$R^{16}$  'nın seçili değerleri hidrojen, fluoro, kloro, siyano, metil, trifluorometil, difluoromethoksi ve amino'yu içerir.

Belirli bir düzenlemede,  $R^{16}$  , fenil halkasının para-pozisyonuna  $R^{15}$  tamsayısına göre bağlanmıştır.

Yukarıdaki formül (IIA) bileşiklerinin belirli bir alt grubu, formül (IIB) ve N-oksitlerinin bileşikleri ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların glukuronit türevleri ve bunların ko-kristalleri ile temsil edilir:



(IIB)

burada,

V; C-R<sup>22</sup> 'yi temsil eder ya da N;

R<sup>21</sup> hidrojen, halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluoro-metil, C<sub>2-6</sub> alkenil, C<sub>2-6</sub> alkinil,  
 5 hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi-(C<sub>1-6</sub>)alkil, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-oksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, amino, amino-(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)-alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino-(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkil-sulfonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarboniloksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil-metilidenil, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminosulfonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminosulfonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkil-sulfoksiminil ya da [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]sulfoksiminil; ya da R<sup>21</sup> represents (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil, (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil, (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil ya da (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil'i temsil eder, bu gruptan herhangi biri isteğe bağlı olarak bir  
 20 veya daha fazla süstituent ile ikame edilebilir;

R<sup>22</sup> hidrojen, halojen ya da C<sub>1-6</sub> alkil'i temsil eder;

R<sup>23</sup> hidrojen'i, C<sub>1-6</sub> alkil'i, trifluorometil'i ya da C<sub>1-6</sub> alkoksi'yi temsil eder; ve

E, Q, Z, R<sup>15</sup> ve R<sup>16</sup> yukarıda tanımlandığı gibidir.

Burada açıklanan formül (IIB) bileşiklerinin daha ayrıntılı düzenlemeleri ve yönleri aşağıda  
 25 verilmektedir.

Bir düzenlemede V; C-R<sup>22</sup>'yi temsil eder. Diğer bir düzenlemede V; N'yi temsil eder.

Tipik olarak, R<sup>21</sup> hidrojen, halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, trifluoroetoksi, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkiloksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, (C<sub>1-6</sub>)alkoksi(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]-amino, N-[(C<sub>1-6</sub>)alkil]-N-[karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil]amino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkilamino, karboksi(C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonilamino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonil-oksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, karboksi, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil ya da C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilmetilidenil; ya da R<sup>21</sup> represents (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil, (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil-(C<sub>1-6</sub>)alkil, (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil, (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil, (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil, (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil ya da (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>21</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil grubu temsil ettiğinde, tipik değerler siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>21</sup> 'in opsiyonel olarak ikame edilmiş (C<sub>3-7</sub>)sikloalkil(C<sub>1-6</sub>)alkil grubunu temsil ettiği durumlarda, tipik bir değer, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla ikame edici ile ikame edilebilen sikloheksilmetildir.

R<sup>21</sup> opsiyonel olarak sübstitüe edilmiş (C<sub>4-7</sub>)sikloalkenil grubu temsil eder, tipik değerler siklobutenil, siklopentenil, sikloheksenil ve sikloheptenil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Burada R<sup>21</sup> isteğe bağlı olarak ikame edilmiş (C<sub>4-9</sub>)bisikloalkil grubu temsil eder, tipik değerler bisiklo[3.1.0]heksanil, bisiklo[4.1.0]heptanil ve bisiklo[2.2.2]oktanil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

Burada R<sup>21</sup> isteğe bağlı olarak ikame edilmiş (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkil grubu temsil eder, tipik değerler oksetanil, azetidinil, tetrahidrofuranyl, pirrolidinil, tetrahidro-piranil, piperidinil, piperazinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, oksazepanil, diazepanil ve tiadiazepanil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

R<sup>21</sup> isteğe bağlı olarak ikame edilmiş bir (C<sub>3-7</sub>)heterosikloalkenil grubunu temsil ettiğinde, tipik değer isteğe bağlı olarak 1,2,3,6-tetrahidropiridinil'dir.

Burada R<sup>21</sup> yalnızca ikame edilmiş (C<sub>4-9</sub>)heterobisikloalkil grubu temsil eder, tipik değerler arasında include 3-azabisiklo[3.1.0]heksanil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0]heptanil, 2-oksabisiklo[2.2.2]oktanil, kinuclidinil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil,

8-azabisiklo-[3.2.1]oktanil, 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1]nonanil, bulunur; bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

- 5 Burada R<sup>21</sup> isteğe bağlı olarak ikame edilmiş (C<sub>4-9</sub>)spiroheterosikloalkil grubu temsil eder, tipik değerler 5-azaspiro[2.3]heksanil, 5-azaspiro[2.4]heptanil, 2-azaspiro[3.3]-heptanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanil, 2-oksa-6-azaspiro-[3.5]nonanil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanil and 2,4,8-triazaspiro[4.5]-dekanil'i içerir, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla  
10 sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

- Açıklamak gerekirse, R<sup>21</sup> hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, metoksi, karboksi-siklobutiloksi, metiltio, metilsulfonil, metilamino, N-[karboksietil]-N-metil-amino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino ya da etoksikarbonil-etil; ya da R<sup>21</sup> siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, sikloheksil-metil, sikloheksenil, bisiklo[3.1.0]heksanil, bisiklo[4.1.0]heptanil, bisiklo[2.2.2]-oktanil, oksetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, tetrahidropirranil, piperidinil, piperazinil, heksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3-a]pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, oksazepanil, diazepanil, tiadiazepanil, 3-azabisiklo[3.1.0]-heksanil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1]heptanil, 3-azabisiklo-[4.1.0]heptanil, 2-oksabisiklo[2.2.2]oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 8-azabisiklo-[3.2.1]oktanil, 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, 3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil, 5-azaspiro[2.3]heksanil, 5-azaspiro[2.4]heptanil ya da 2-azaspiro-[3.3]heptanil'i temsil eder, bu gruplardan herhangi biri bir ya da daha fazla sübstitüent tarafından ikame edilebilir.

- R<sup>21</sup>'de bulunabilecek isteğe bağlı sübstitüentlerin örnekleri arasında aşağıdakilerden  
25 bağımsız olarak seçilen bir, iki veya üç sübstitüent bulunur: halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, siyano, siyano-(C<sub>1-6</sub>)alkil, nitro, nitro(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, trifluoroetil, C<sub>2-6</sub> alkenil, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoro-etoksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, okso, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonilamino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino-(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub>  
30 alkoksikarbonilamino, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonilamino, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, morfolinil(C<sub>1-6</sub>)alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonilmetilidenil, a karboksilik asit isostere ya da prodrug moiety Ω, burada tanımlandığı üzere, -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, amino-karbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminosulfonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminosulfonil,  
35 (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil ve [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]-sulfoksiminil.

R<sup>21</sup> üzerindeki isteğe bağlı sübstitüentlere uygun örnekler arasında aşağıdakilerden bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç sübstitüent bulunur; fluoro, fluorometil, kloro, bromo, siyano, siyanometil, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, trifluorometil, trifluoroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, etoksi, difluorometoksi, trifluorometoksi, trifluoroetoksi, metiltio, metilsulfonyl, metilsulfonylmetil, metilsulfonyletil, okso, amino, metilamino, dimetilamino, asetilamino, asetil-aminometil, metoksikarbonilamino, etoksikarbonilamino, tert-butoksikarbonilamino, metilsulfonylamino, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, n-butoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, morfolinil-etoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, etoksikarbonilmetilidenil, asetilaminosulfonyl, metoksiaminokarbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksioksadiazolil, aminokarbonil, metilaminokarbonil, dimetil-aminokarbonil, metilsulfonylaminokarbonil, aminosulfonyl, metilaminosulfonyl, dimetilaminosulfonyl, metilsulfoksiminil ve (metil)(N-metil)sulfoksiminil.

Tipik olarak R<sup>21</sup>, hidrojen, fluoro, fluoroisopropil, siyano, metil, trifluorometil, etenil, hidroksi, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifluoroetoksi, karboksisiklobutiloksi, metiltio, metilsulfonyl, amino, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, N-[karboksi-etil]-N-metilamino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, metilsulfonylamino, asetoksiisopropil, karboksi, etoksikarboniletil, fluorometil-siklopropil, asetilaminometilsiklopropil, hidroksisiklobutil, karboksisiklopentil, karboksisikloheksil, (karboksi)(metil)sikloheksil, (karboksi)(hidroksi)sikloheksil, karboksimetilsikloheksil, etoksikarbonilsikloheksil, (metoksikarbonil)(metil)-sikloheksil, (etoksikarbonil)(metil)sikloheksil, karboksisikloheksilmetil, karboksi-sikloheksenil, etoksikarbonilsikloheksenil, karboksibisiklo[3.1.0]heksanil, etoksikarbonilbisiklo[3.1.0]heksanil, karboksibisiklo[4.1.0]heptanil, karboksibisiklo-[2.2.2]oktanil, fluorooksetanil, hidroksioksetanil, hidroksiazetidil, (hidroksi)(metil)-azetidil, karboksiazetidil, (tert-butoksikarbonil)(hidroksi)azetidil, tetrazolilazetidil, hidroksitetrahidrofuranil, pirrolidinil, hidroksipirrolidinil, karboksi-pirrolidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinil, karboksimetilpirrolidinil, etoksikarbonil-pirrolidinil, fluorotetrahidropiranil, hidroksitetrahidropiranil, piperidinil, difluoro-piperidinil, (siyano)(metil)piperidinil, (hidroksi)(nitrometil)piperidinil, (hidroksi)-(metil)piperidinil, (hidroksi)(trifluorometil)piperidinil, (hidroksimetil)(metil)-piperidinil, metilsulfonylpiperidinil, oksopiperidinil, (formil)(metil)piperidinil, asetilpiperidinil, karboksipiperidinil, (karboksi)(fluoro)piperidinil, (karboksi)(metil)-piperidinil, (karboksi)(etil)piperidinil, (karboksi)(trifluorometil)piperidinil, (karboksi)-(hidroksi)piperidinil, (karboksi)(hidroksimetil)piperidinil, (karboksi)(metoksi)-piperidinil,

- (amino)(karboksi)piperidinil, karboksimetilpiperidinil, metoksikarbonil-piperidinil,  
 (metoksikarbonil)(metil)piperidinil, (etil)(metoksikarbonil)piperidinil,  
 (isopropil)(metoksikarbonil)piperidinil, (metoksi)(metoksikarbonil)piperidinil,  
 (karboksi)(metoksikarbonil)piperidinil, etoksikarbonilpiperidinil,  
 5 (etoksikarbonil)-(fluoro)piperidinil, (etoksikarbonil)(metil)piperidinil,  
 (etoksikarbonil)(trifluoro-metil)piperidinil, (etoksikarbonil)(hidroksimetil)piperidinil,  
 (n-butoksikarbonil)-(metil)piperidinil, (metil)(morfoliniletoksikarbonil)piperidinil,  
 etoksikarbonil-metilpiperidinil, metilsulfonilaminokarbonilpiperidinil,  
 asetilaminosulfonil-piperidinil, metoksiaminokarbonilpiperidinil, tetrazolilpiperidinil,  
 10 hidroksioksadiazolil-piperidinil, aminosulfonilpiperidinil, piperazinil, siyanoetilpiperazinil,  
 trifluoroetil-piperazinil, metilsulfonilpiperazinil, metilsulfoniletilpiperazinil, oksopiperazinil,  
 asetilpiperazinil, karboksipiperazinil, terf-butoksikarbonilpiperazinil,  
 karboksimetilpiperazinil, karboksietilpiperazinil, etoksikarbonilmetilpiperazinil,  
 etoksikarboniletilpiperazinil, tetrazolilmetilpiperazinil,  
 15 trioksoheksahidro-[1,2,5]tiadiazolo[2,3- $\alpha$ ]pirazinil, morfolinil, dimetilmorfolinil,  
 hidroksimetil-morfolinil, karboksimorfolinil, (karboksi)(metil)morfolinil,  
 karboksimetil-morfolinil, tiomorfolinil, oksotiomorfolinil, dioksotiomorfolinil,  
 karboksi-azepanil, karboksioksazepanil, oksodiazepanil, (metil)(okso)diazepanil,  
 diokso-tiadiazepanil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil,  
 20 (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil, metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil,  
 etoksikarbonil-3-azabisiklo[3.1.0]heksanil, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptanil,  
 karboksi-2-oksa-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,  
 25 (hidroksi)(metil)(okso)-2-oksabisiklo[2.2.2]oktanil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil,  
 metoksikarbonil-3-azabisiklo[3.2.1]oktanil, okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil,  
 etoksikarbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil, 3-oksa-8-azabisiklo[3.2.1]oktanil,  
 okso-3,6-diazabisiklo[3.2.2]nonanil, karboksi-3-oksa-7-azabisiklo[3.3.1]nonanil,  
 karboksi-5-azaspiro[2.3]heksanil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro-[2.3]heksanil,  
 30 karboksi-5-azaspiro[2.4]heptanil, karboksi-2-azaspiro[3.3]heptanil,  
 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-oksa-6-azaspiro[3.4]oktanil,  
 2-oksa-6-azaspiro[3.5]nonanil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanil veya  
 (diokso)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5]dekanil'i temsil eder.

Belirli bir düzenlemede R<sup>21</sup> hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil'i temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde,  
 35 R<sup>21</sup> hidroksiisopropil'i, özellikle 2-hidroksiprop-2-il'i temsil eder.

Genel olarak,  $R^{22}$ ; hidrojen ya da  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder.

Uygun şekilde  $R^{22}$ ; hidrojen, kloro ya da metili temsil eder.

Tipik olarak  $R^{22}$ ; hidrojen ya da metili temsil eder.

- 5 Bir düzenlemede  $R^{22}$ ; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^{22}$  ;  $C_{1-6}$  alkil'i, özellikle metil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede  $R^{22}$ ; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{22}$ ; floroyu temsil eder. Bu düzenlemenin başka bir yönünde  $R^{22}$ ; kloroyu temsil eder.

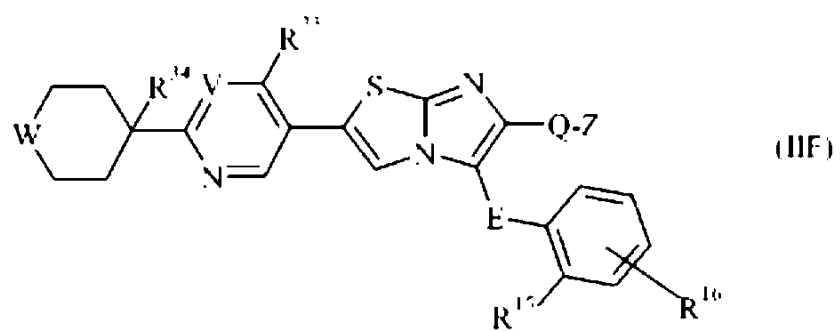
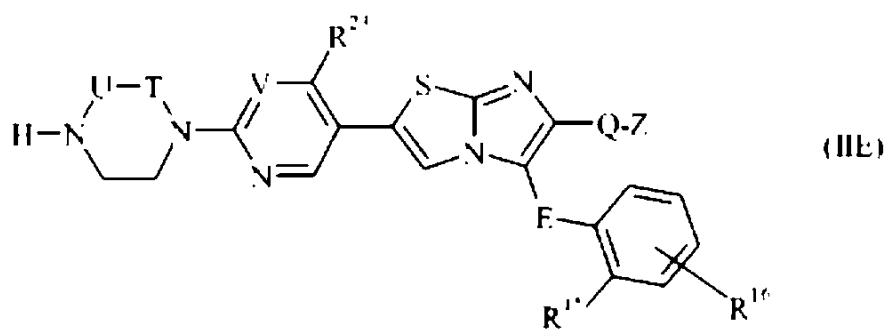
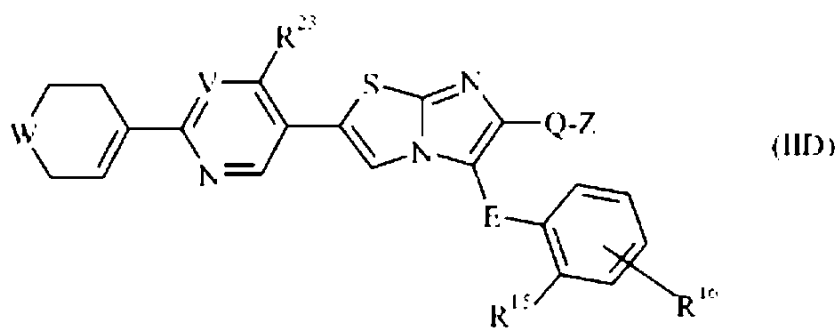
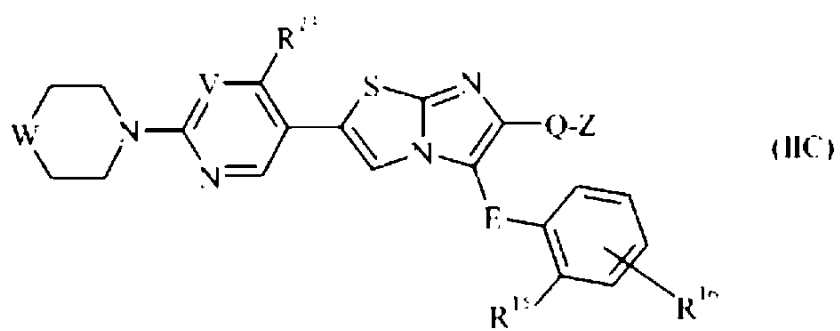
Genel olarak,  $R^{23}$ ; hidrojen ya da  $C_{1-6}$  alkil'i temsil eder.

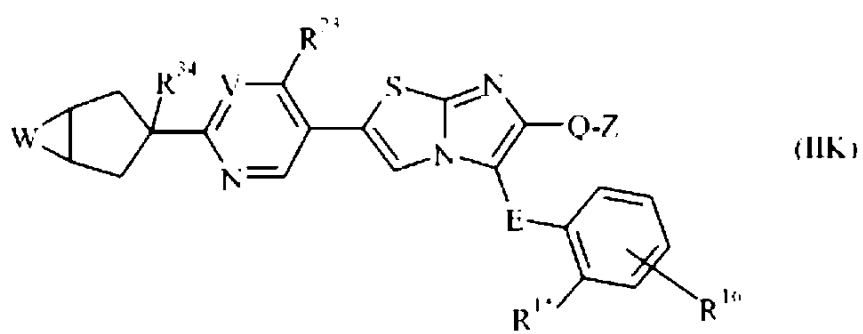
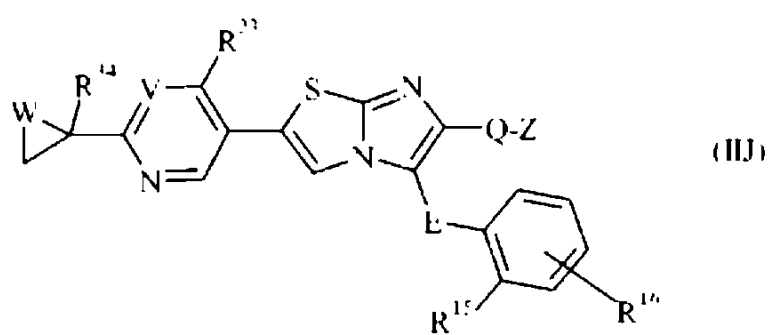
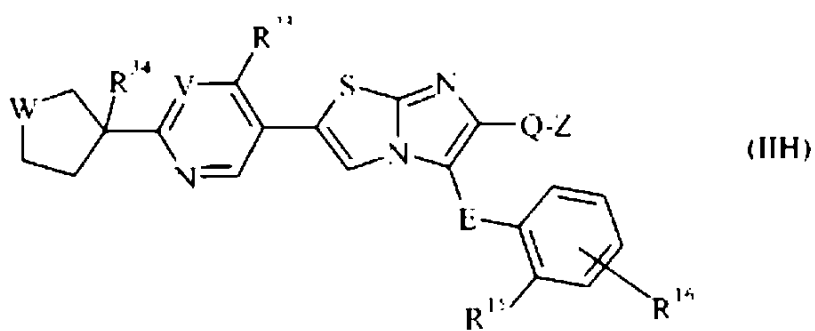
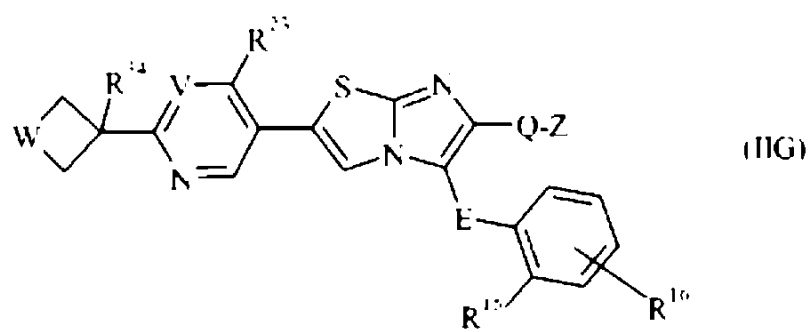
Uygun şekilde,  $R^{23}$  hidrojen, metil, trifluorometil ya da metoksi'yi temsil eder.

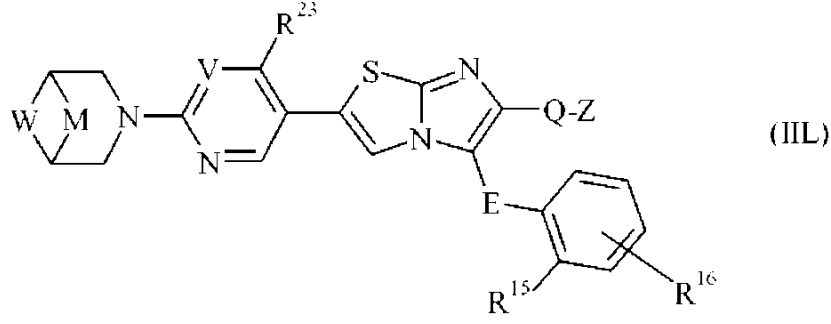
- 10 Tipik olarak  $R^{23}$ ; hidrojen ya da metili temsil eder.

Bir düzenlemede  $R^{23}$ ; hidrojeni temsil eder. Başka bir düzenlemede,  $R^{23}$  ;  $C_{1-6}$  alkil'i, özellikle metil'i temsil eder. Başka bir düzenlemede  $R^{23}$ ; triflorometili temsil eder. İlave bir düzenlemede,  $R^{23}$ ;  $C_{1-6}$  alkoksi'yi, özellikle metoksi'yi temsil eder.

- 15 Yukarıdaki formül (IIB) bileşiklerinin belirli alt grupları, formül (TIC), (IID), (HE), (TIF), (TIG), (IIH), (IIJ), (UK) ve (IIT) bileşikleri ve bunların N-oksitleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların glukuronid türevleri ve bunların ko-kristalleri ile temsil edilir:







burada,

T; -CH<sub>2</sub>- ya da -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

U; C(O) ya da S(O)<sub>2</sub>'yi temsil eder;

5 W O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>5</sup>), N(R<sup>31</sup>) ya da C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)'ü temsil eder;

-M-; -CH<sub>2</sub>- ya da -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder;

R<sup>31</sup> hidrojen, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, trifluoro-etil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, a karboksilik asit isoster veya ön ilaç kısmını

10 Ω -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkilaminokarbonil, aminosulfonil veya di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino-sulfonil'i temsil eder;

R<sup>32</sup> hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, aminosulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkil-sulfoksiminil, [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]sulfoksiminil, a karboksilik asit

15 isoster veya ön ilaç kısmını Ω veya -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω'i temsil eder;

R<sup>33</sup> hidrojen, halojen, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, hidroksi, hidroksi-(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, amino ya da karboksi'yi temsil eder;

R<sup>34</sup> hidrojen, halojen, halo(C<sub>1-6</sub>)alkil, hidroksi, C<sub>1-6</sub> alkoksi, C<sub>1-6</sub> alkiltio, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, amino, C<sub>1-6</sub> alkilamino, di(C<sub>1-6</sub>)alkil-amino, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino,

20 (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil, (C<sub>1-6</sub>)alkil-sulfonilamino veya (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonilamino(C<sub>1-6</sub>)alkil'i temsil eder; ve

V, E, Q, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>23</sup> ve Ω yukarıda tanımlandığı gibidir.

Formül (IIC), (IID), (HE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (UK) ve (IIL)'nin burada açıklanan diğer düzenlemeleri ve yönleri aşağıda belirtilmiştir.

25 İlk düzenlemede T; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder. İkinci düzenlemede T; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder.

İlk düzenlemede U; C(O)'yu temsil eder. İkinci düzenlemede U; S(O)<sub>2</sub>'yi temsil eder.

Genel olarak W; O, S(O)<sub>2</sub>, N(R<sup>31</sup>) ya da C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)'ü temsil eder.

İlk düzenlemede W; O'yu temsil eder. İkinci düzenlemede W; S'yi temsil eder. Üçüncü düzenlemede W; S(O)'yu temsil eder. Dördüncü düzenlemede W; S(O)<sub>2</sub>'yi temsil eder.

5 Beşinci düzenlemede W; S(O)(NR<sup>5</sup>)'i temsil eder. Altıncı düzenlemede W; N(R<sup>31</sup>)'i temsil eder. Yedinci düzenlemede W; C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)'ü temsil eder.

Bir düzenlemede -M-; -CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder. Başka bir düzenlemede -M-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-'yi temsil eder.

10 Tipik olarak, R<sup>31</sup> hidrojen, siyano(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkil, trifluorometil, trifluoroetil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, formil, C<sub>2-6</sub> alkilkarbonil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil-(C<sub>1-6</sub>)alkil, tetrazolil(C<sub>1-6</sub>)alkil, aminokarbonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminokarbonil, di(C<sub>1-6</sub>)alkil-aminokarbonil, aminosulfonil, C<sub>1-6</sub> alkilaminosulfonil veya di(C<sub>1-6</sub>)alkilamino-sulfonil'i temsil eder.

15 R<sup>31</sup>'in tipik değerleri hidrojen, siyanoetil, metil, etil, isopropil, trifluorometil, trifluoroetil, metilsulfonil, metilsulfoniletil, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-butoksi-karbonil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, tetrazolilmetil, aminokarbonil, metilamino-karbonil, dimetilaminokarbonil, aminosulfonil, metilaminosulfonil ve dimetilaminosulfonil'i içerir.

R<sup>31</sup>'in özel bir değeri hidrojenidir.

20 Genel olarak, R<sup>32</sup>; halojen, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, a karboksilik asit isoster ya da ön ilaç kısmı Ω ya da -(C<sub>1-6</sub>)alkil-Ω'yi temsil eder.

25 Tipik olarak, R<sup>32</sup> hidrojen, halojen, siyano, hidroksi, hidroksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>1-6</sub> alkilsulfonil, formil, karboksi, karboksi(C<sub>1-6</sub>)alkil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil, C<sub>2-6</sub> alkoksikarbonil(C<sub>1-6</sub>)alkil, aminosulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfoksiminil, [(C<sub>1-6</sub>)alkil][N-(C<sub>1-6</sub>)alkil]sulfoksiminil, (C<sub>1-6</sub>)alkilsulfonilaminokarbonil, (C<sub>2-6</sub>)alkilkarbonilamino-sulfonil, (C<sub>1-6</sub>)alkoksiaminokarbonil, tetrazolil veya hidroksioksadiazolil'i içerir.

30 R<sup>32</sup>'nin tipik değerleri hidrojen, fluoro, siyano, hidroksi, hidroksimetil, metilsulfonil, formil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksikarbonil, etoksikarbonil, tert-butoksikarbonil, metoksikarbonilmetil, metoksikarboniletil, etoksikarbonilmetil, etoksikarboniletil, aminosulfonil, metilsulfoksiminil, (metil)(N-metil)sulfoksiminil, metilsulfonilaminokarbonil, asetilaminosulfonil, metoksiaminokarbonil, tetrazolil ve hidroksioksadiazolil'i içerir.

Seçili düzenlemede R<sup>32</sup>; karboksiiyi temsil eder.

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

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

$R^{33}$  'ün seçili değerleri hidrojen, fluoro, metil, etil, isopropil, trifluorometil, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, amino ve karboksi'yi içerir.

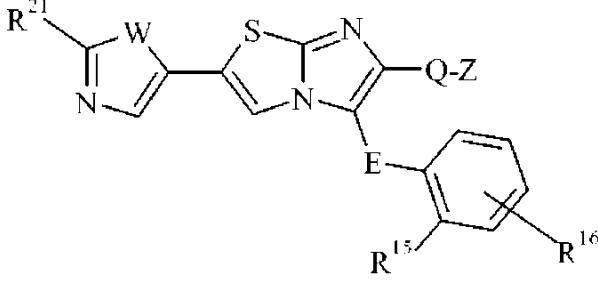
- 5 Birinci düzenlemede  $R^{33}$ ; hidrojeni temsil eder. İkinci düzenlemede  $R^{33}$ ; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{33}$ ; floroyu temsil eder. Üçüncü düzenlemede  $R^{33}$ ;  $C_{1-6}$  alkili temsil eder. Bu düzenlemenin ilk yönünde  $R^{33}$ ; metili temsil eder. Bu düzenlemenin ikinci bir yönünde  $R^{33}$ ; etili temsil eder. Bu düzenlemenin üçüncü bir yönünde  $R^{33}$ ; izopropili temsil eder. Dördüncü düzenlemede  $R^{33}$ ; triflorometili temsil eder. Beşinci düzenlemede  $R^{33}$ ; hidroksiyi temsil eder. Altıncı düzenlemede  $R^{33}$ ; hidroksi( $C_{1-6}$ ) alkili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{33}$ ; hidroksimetili temsil eder. Yedinci düzenlemede  $R^{33}$ ;  $C_{1-6}$  alkoksiiyi temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{33}$ ; metoksiiyi temsil eder. Sekizinci düzenlemede  $R^{33}$ ; aminoyu temsil eder. Dokuzuncu düzenlemede  $R^{33}$ ; karboksiiyi temsil eder.
- 15 Birinci düzenlemede  $R^{34}$ ; hidrojeni temsil eder. İkinci düzenlemede  $R^{34}$ ; halojeni temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{34}$ ; floroyu temsil eder. Üçüncü düzenlemede  $R^{34}$ ; halo ( $C_{1-6}$ ) alkili temsil eder. Bu düzenlemenin bir yönünde  $R^{34}$ ; fluorometili temsil eder. Dördüncü düzenlemede  $R^{34}$ ; hidroksiyi temsil eder. Beşinci düzenlemede,  $R^{34}$   $C_{1-6}$  alkoksi'yi, özellikle metoksi'yi temsil eder. Altıncı düzenlemede,  $R^{34}$ ;  $C_{1-6}$  alkiltio'yu, özellikle metiltio'yu temsil eder. Yedinci düzenlemede,  $R^{34}$ ;  $C_{1-6}$  alkilsulfinil'i, özellikle metilsulfinil'i temsil eder. Sekizinci düzenlemede,  $R^{34}$ ;  $C_{1-6}$  alkilsulfonyl'i, özellikle metilsulfonyl'i temsil eder. Dokuzuncu düzenlemede  $R^{34}$ ; aminoyu temsil eder. Onuncu düzenlemede,  $R^{34}$ ;  $C_{1-6}$  alkilamino'yu, özellikle metilamino'yu temsil eder. On birinci düzenlemede,  $R^{34}$ ; di( $C_{1-6}$ )alkilamino'yu, özellikle dimetilamino'yu temsil eder. On ikinci düzenlemede,  $R^{34}$ ; ( $C_{2-6}$ )alkilkarbonilamino'yu, özellikle asetilamino'yu temsil eder. On üçüncü düzenlemede,  $R^{34}$  ( $C_{2-6}$ )alkilkarbonilamino( $C_{1-6}$ )alkil'i, özellikle asetilaminometil'i temsil eder. On dördüncü düzenlemede,  $R^{34}$  ( $C_{1-6}$ )alkilsulfonyl-amino'yu, özellikle metilsulfonylamino'yu temsil eder. Onbeşinci düzenlemede,  $R^{34}$  ( $C_{1-6}$ )alkilsulfonylamino( $C_{1-6}$ )alkil'i, özellikle metilsulfonylaminometil'i temsil eder.
- 30 Tipik olarak,  $R^{34}$  hidrojen, halojen, halo( $C_{1-6}$ )alkil, hidroksi ya da ( $C_{2-6}$ )alkilkarbonilamino( $C_{1-6}$ )alkil'i temsil eder.

Seçili  $R^{34}$  değerleri hidrojen, fluoro, florometil, hidroksi, metoksi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonyl, amino, metilamino, dimetilamino ve asetilaminometil'i içerir.

$R^{34}$ 'nin belirli değerleri hidrojen, fluoro, fluorometil, hidroksi ve asetilaminometil'i içerir.

Tercihen  $R^{34}$ ; hidrojen ya da hidroksiyi temsil eder.

Açıklamaya göre bir bileşik alt sınıfı, formül (IIM) ve N-oksitlerinin bileşikleri ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların glukuronit türevleri ve bunların ko-kristalleri ile temsil edilir:



(IIM)

5

burada,

E, Q, Z, W,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  ve  $R^{21}$  yukarıda tanımlandığı gibidir.

Formül (IIM) 'e spesifik referans ile, W tamsayısı uygun bir şekilde O, S ya da  $N-R^{31sn}$ , özellikle S ya da  $N-R^{31}$ 'dir.

- 10 Mevcut tarifnameye göre spesifik bileşikler, ekteki Örneklerde hazırlanması anlatılan bileşiklerin kümesini, bunların farmasotik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatlarını ve bunların ko-kristallerini içerir.

Mevcut buluşa uygun bileşikler, çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde ve/veya önlenmesinde faydalıdır. Bunlar arasında otoimmün ve enflamatuar bozukluklar; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar; ağrı ve nosiseptif bozukluklar; kardiyovasküler hastalıklar; metabolik bozukluklar; oküler bozukluklar; ve onkolojik bozukluklar bulunmaktadır.

- 15 Enflamatuar ve otoimmün hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıkları, otoimmün endokrin hastalıkları ve organa özgü otoimmün hastalıkları içerir. Sistemik otoimmün hastalıklar; sistemik lupus eritematozus (SLE), psoriasis, psoriatik artropati, vaskülit, polimiyozit, skleroderma, multipl skleroz, sistemik skleroz, ankilozan spondilit, romatoid artrit, spesifik olmayan inflammatuar artrit, romatizman artis, ), kronik hastalık anemisi (ACD), Still hastalığı (genç ve / veya yetişkin başlangıçlı), Behçet hastalığı ve Sjögren sendromunu içerir. Otoimmün endokrin bozuklukları, tiroiti içerir. Organla özgü otoimmün hastalıklar arasında Addison hastalığı, hemolitik veya zararlı anemi, akut böbrek hasarı (AKP; sisplatin kaynaklı AKI dahil), diyabetik nefropati (DN), obstrüktif üropati (sisplatin ile indüklenen obstrüktif üropati dahil), glomerulonefrit (Goodpaste, glisediredire, glomerulonefrit dahil) antineutrofil
- 20
- 25

sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili glomerülonefrit), lupus nefrit (LN), minimal değişiklik hastalığı, Graves hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, belirsiz kolit ve püsit dahil), pemfigus, atopik dermatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün pnömoni, otoimmün kardit, myastenia gravis, spontan kısırlık, osteoporoz, osteopeni, eroziv kemik hastalığı, kondrit, kıkırdak dejenerasyonu ve / veya imhası, fibrozing bozuklukları (çeşitli karaciğer ve pulmoner fibroz formları dahil), astım, rinit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, ateş, kas distrofisi (dahil) Duchenne musküler distrofisi ve organ nakli reddi (böbrek allogreft reddi dahil) bulunur.

- 10 Nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, isemi, felç, amyotrofik lateral skleroz, omurilik hasarı, kafa travması, nöbet ve epilepsiyi içerir.

- 15 Kardiyovasküler hastalıklar tromboz, kalp hipertrofisi, hipertansiyon, kalbin düzensiz kasılması (örn. Kalp yetmezliği sırasında), cinsel bozuklukları (erektil disfonksiyon ve kadın cinsel işlev bozukluğu dahil) içerir. TNF $\alpha$  fonksiyonunun modülatörleri, miyokard enfarktüsünün tedavisinde ve/veya önlenmesinde de kullanılabilir. (bkz. see J.J. Wu et al, JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

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

- 20 Oküler bozukluklar arasında retinopati (diyabetik retinopati, proliferatif retinopati, proliferatif olmayan retinopati ve prematüre retinopatisi dahil), maküler ödem (diyabetik maküler ödem dahil), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (ARMD), vaskülarizasyon (kornea vaskülarizasyonu, neovaskülarizasyon, neovaskülarizasyon, neovaskülarizasyon) Damar tıkanması ve çeşitli üveit ve keratit formları bulunur.

- 25 Akut veya kronik olabilen onkolojik bozukluklar proliferatif bozuklukları, özellikle kanser ve kansere bağlı komplikasyonları (iskelet komplikasyonları, kaşeksi ve anemi dahil) içerir. Özel kanser kategorileri hematolojik malignite (lösemi ve lenfoma dahil) ve hematolojik olmayan maligniteyi (katı tümör kanseri, sarkom, meningioma, glioblastoma multiforme, nöroblastom, melanom, gastrik karsinom ve renal hücreli karsinom dahil) içerir. Kronik lösemi miyeloid veya 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 miyelojen lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom, kronik nötrofilik lösemi, akut lenfoblastik T hücreli lösemi, plazmasitom, immünoblastik büyük hücreli lösemi, manto hücreli lösemi, multipl miyelom, akut megakaryoblastik lösemi, akut

megakaryosit lösemi, promyelositik lösemi ve eritroleukemiye içerir. Lenfoma çeşitleri; malign lenfoma, Hodgkin lenfoma, Hodgkin olmayan lenfoma, lenfoblastik T hücre lenfoma, Burkitt lenfoma, foliküler lenfoma, MALT1 lenfoma ve marjinal bölge lenfoma'yı içerir. Hematolojik olmayan malignite çeşitleri prostat, akciğer, meme, rektum, kolon, lenf bezi, mesane, böbrek, pankreas, karaciğer, yumurtalık, rahim, serviks, beyin, cilt, kemik, stomak ve kas kanserini içerir. TNF $\alpha$  fonksiyonunun modölatörleri, TNF'nin güçlü antikanser etkisinin güvenliğini arttırmak için de kullanılabilir (bkz. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

Mevcut buluş ayrıca yukarıda tarif edildiği gibi buluşa uygun bir bileşiği içeren bir farmasetik bileşil veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatını bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile birlikte içerir.

Buluşa göre farmasötik bileşimler oral, bukkal, parenteral, nazal, topikal, oftalmik veya rektal uygulama için uygun bir formda veya inhalasyon veya insüflasyon yoluyla uygulama için uygun bir formda olabilir.

Ağızdan uygulama için, farmasötik bileşimler, örneğin bağlayıcı maddeler olarak (örneğin önceden jelatinleştirilmiş mısır nişastası, polivinilpirolidon veya hidroksipropil metil selüloz); dolgu maddeleri (örneğin laktoz, mikrokristalli selüloz veya kalsiyum hidrojenfosfat); kayganlaştırıcılar (örneğin magnezyum stearat, talk veya silika); dağıtıcılar (örneğin patates nişastası veya sodyum glikolat); veya ıslatıcı maddeler (örneğin sodyum lauril sülfat) gibi farmasötik olarak kabul edilmiş yardımcı maddeler ile geleneksel yöntemlerle hazırlanmış tabletler, pastiller ya da kapsüller formunda olabilir. Tabletler, teknikte iyi bilinen yöntemlerle kaplanabilir. Oral uygulamaya yönelik sıvı preparasyonlar, örneğin çözeltiler, şuruplar veya süspansiyonlar şeklinde olabilir, veya kullanımdan önce suyla veya başka bir uygun araçla hazırlamak üzere kuru bir ürün olarak sunulabilirler. Bu tür sıvı preparatlar, askıda tutan maddeler, emülsifiye edici maddeler, sulu olmayan maddeler veya koruyucular gibi farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddeleri ile geleneksel yollarla hazırlanabilir. Preparatlar ayrıca uygun şekilde tampon tuzları, lezzet verici ajanlar, renklendirici ajanlar veya tatlandırıcı ajanlar içerebilir.

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

Bukkal uygulama için, bileşimler geleneksel şekilde formüle edilmiş tablet veya pastil formunda olabilir.

Buluşun bileşikleri, örneğin bolus enjeksiyon veya infüzyon yoluyla parenteral uygulama için formüle edilebilir. Enjeksiyon için formülasyonlar birim dozaj formunda, örn. cam

ampullerde veya çok dozlu kaplarda, örn. cam flakonlarda sunulabilir. Enjeksiyon için bileşimler, yağlı veya sulu vehiküllerde süspansiyonlar, çözeltiler veya emülsiyonlar gibi formlar alabilir ve süspansiyon, dengeleyici, koruyucu ve/veya dağıtıcı ajanlar gibi formüle edici ajanlar içerebilir. Alternatif olarak, aktif madde yapı için uygun bir araçla örneğin steril

5 pirojen içermeyen su, kullanımdan önce toz halinde olabilir.

Yukarıda tarif edilen formülasyonlara ek olarak, buluşa ait bileşikler, bir depo preparatı olarak da formüle edilebilir. Bu uzun etkili formülasyonlar, kas içine enjeksiyon yoluyla aşılama yoluyla uygulanabilir.

Nazal uygulama veya inhalasyon yoluyla uygulama için, mevcut buluşa göre olan bileşikler, uygun bir iticinin kullanımıyla basınçlı paketler veya örneğin diklorodiflorometan, florotriklorometan, diklorotetrafloroetan, karbon dioksit veya başka bir uygun gaz veya gaz

10 karışımı gibi bir nebülizör için bir aerosol sprey sunumu şeklinde uygun bir şekilde verilebilir.

Arzu edildiği takdirde, bileşimler, aktif maddeyi içeren bir ya da daha fazla birim dozaj formu içerebilen bir ambalaj ya da dağıtıcı cihaz içinde sunulabilmektedir. Paket ya da dağıtım

15 cihazına uygulama talimatları iliştilirilebilir.

Topikal uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmiş veya çözünmüş aktif bileşeni içeren uygun bir merhem içinde uygun şekilde formüle edilebilir. Özel taşıyıcılar, örneğin, mineral yağ, sıvı petrol, propil glikol, polioksietilen, polioksipropilen, emülsifiye

20 edici balmumu ve suyu içerir. Alternatif olarak, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıda asılı veya çözünmüş aktif bileşeni içeren uygun bir losyonda formüle edilebilir. Özel taşıyıcılar, örneğin, mineral yağ, sorbitan monostearat, polisorbata 60, setil esterleri uyandırır, setearil alkol, benzil alkol, 2-oktildodekanol ve suyu içerir.

Oftalmik uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, izotonik, pH ayarlı steril salinlerde mikronize edilmiş bakteri yok edici veya mantar öldürücü bir ajan gibi koruyucu maddeli ya da maddesiz örneğin fenilmerkürük nitrat, benzilalkonyum klorür veya klorheksidin asetat gibi süspansiyonlar olarak uygun bir şekilde formüle edilebilir. Alternatif

olarak, oftalmik uygulama için bileşikler, vazelin gibi bir merhem halinde formüle edilebilir.

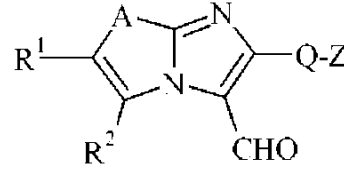
Rektal uygulama için bu buluşta kullanılan bileşikler fitiller olarak uygun bir şekilde formüle edilebilir. Bunlar, aktif bileşenin, oda sıcaklığında katı olan ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve böylece aktif bileşeni serbest bırakmak için rektumda erimeye uygun olan tahriş edici olmayan bir yardımcı madde ile karıştırılmasıyla hazırlanabilir. Bu materyaller; örneğin kakao yağı, balmumları ve polietilen glikolleri içerir.

30

Buluştaki belirli bir durumun profilaksisi veya 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, tipik olarak 100 ng / kg ila 100 mg / kg, örneğin; oral veya yanaktan uygulama için vücut ağırlığına göre yaklaşık 0.01 mg / kg ila 40 mg / kg, parenteral uygulama için yaklaşık 10 ng / kg ila 50 mg / kg vücut ağırlığı arasında ve yaklaşık 0.05 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında; nazal uygulama veya inhalasyon veya insüflasyon yoluyla uygulama için yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 1000 mg arasındadır.

İstenirse, bu buluşa uygun bir bileşik, başka bir farmasötik olarak aktif madde, örneğin; metotreksat veya prednisolon gibi bir anti-enflamatuar molekül ile birlikte beraber uygulanabilir.

E'nin -CH (OH)-'yi temsil ettiği yukarıdaki formül (I) bileşikleri, bir formül Y-MgHal bileşiğinin bir formül (III) bileşiği ile reaksiyona sokulmasını içeren bir işlemle hazırlanabilir:



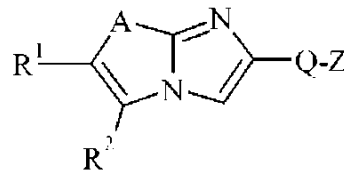
(III)

burada A, Q, Y, Z, R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> yukarıda tanımlandığı gibidir ve Hal bir halojen atomunu temsil eder.

Halojen atom Hal tipik olarak bromodur.

Reaksiyon, örneğin tetrahidrofuran gibi bir siklik eter gibi uygun bir çözücü içinde çevre sıcaklığında uygun bir şekilde gerçekleştirilir.

Yukarıdaki formül (III)'ün ara maddeleri, formül (IV)'ün bir bileşiğinin işlenmesiyle hazırlanabilir:



(IV)

burada fosfor oksiklorür ve N, N-dimetilformamid ile; A, Q, Z, R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> are yukarıda tanımlandığı gibidir.

Reaksiyon uygun bir çözücü içinde yüksek bir sıcaklıkta uygun bir şekilde gerçekleştirilir, örneğin; kloroform gibi klorlanmış bir çözücü.

Piyasada bulunmadıkları durumlarda, formül (IV)'ün başlangıç maddeleri, beraberindeki Örneklerde tarif edilenlere benzer yöntemler ile veya teknikte iyi bilinen standart yöntemler ile hazırlanabilir.

Başlangıçta yukarıdaki işlemlerin herhangi birinden elde edilen herhangi bir formül (I) bileşiğinin, uygun olduğunda, teknikte bilinen tekniklerle daha sonra bir başka formül (I) bileşiği halinde hazırlanabileceği anlaşılmalıdır. Örnek olarak, E'nin -C(O)- 'yu temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, sodyum borohidrid gibi bir indirgeyici madde ile işlenerek E'nin -CH (OH)' yi temsil ettiği ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

E'nin -CH(OH)- 'yi temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, asetik asit içerisinde elementel iyot ve fosfinik asit ile ısıtılarak E'nin -CH<sub>2</sub>'yi temsil ettiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; veya trietilsilan ve bir asit ile işlenerek; trifloroasetik asit gibi bir organik asit veya bor triflorür dietil eterat gibi bir Lewis asidine dönüştürülebilir; veya aşağıdakileri içeren iki aşamalı bir prosedürle: (i) tiyonil bromür ile işleme; ve (ii) ürünün bir geçiş metali katalizörü ile elde edilmesi, örneğin; (2,2'-bipiridin)diklororuthenium (II) hidrat, dietil1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridindikarboksilat (Hantzsch ester) ve örneğin N, N-diizopropiletilamin gibi bir organik baz varlığında.

E'nin -CH<sub>2</sub>-'yi temsil ettiği formül (I) 'in bir bileşiği, E'nin -CH(CH<sub>3</sub>)-'ü temsil ettiği karşılık gelen bileşiğe lityum heksametildisilazid gibi bir baz varlığında bir metil halojen tuzu ile işlenerek dönüştürülebilir.

Bir hidroksi grubu içeren bir formül (I) bileşiği, örn. sodyum hidrat ya da gümüş oksit gibi bir baz varlığında uygun alkil halojen tuzu ile işlenerek alkillenebilir. -Q-Z'nin --CH<sub>2</sub>OH 'yi temsil ettiği formül (I) 'e ait bir bileşik, aşağıdakileri içeren iki aşamalı bir prosedürde arillenebilir: (i) tiyonil klorit ile işleme ; ve (ii) uygun aril veya heteroaril hidroksit ile elde edilen kloro türevinin işlenmesi. -Q-Z'nin -CH<sub>2</sub>OH'yi temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, -Q-Z'nin -CH<sub>2</sub>S-Z'yi temsil ettiği, aşağıdakilerden oluşan iki aşamalı bir prosedürle karşılık gelen formül (I) bileşiğine dönüştürülebilir: (i) tiyonil klorit ile işleme; ve (ii) kloro türevinin işlenmesi, böylece tipik olarak potasyum karbonat gibi inorganik bir baz varlığında, örneğin Z-SH formülüne sahip bir bileşik ile elde edilir. -Q-Z'nin -CH<sub>2</sub>OH'yi temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, -Q-Z'nin -CH<sub>2</sub>CN'yi temsil ettiği, aşağıdakilerden oluşan iki aşamalı bir prosedürle karşılık gelen formül (I) bileşiğine dönüştürülebilir: (i) tiyonil klorit ile işleme ve (ii) bu şekilde sodyum siyanid gibi bir siyanid tuzu ile elde edilen kloro türevinin işlenmesi. Hidroksi içeren bir formül (I) bileşiği, dietilaminosülfür triflorür (DAST) veya bis (2-metoksietil) aminosülfür

triflorür (BAST) ile işlenerek karşılık gelen floro ikameli bileşiğe dönüştürülebilir. Hidroksi içeren bir formül (I) bileşiği, aşağıdakileri içeren iki aşamalı bir prosedürle karşılık gelen difloro ikameli bileşiğe dönüştürülebilir: (i) bir oksitleyici madde ile işleme, örn. mangan dioksit; ve (ii) bu şekilde DAST ile elde edilen karbonil içeren bileşiğin işlenmesi.

- 5 Bir N-H kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, uygun alkil halojenürle, tipik olarak asetonitril gibi bir organik çözücü içinde yüksek bir sıcaklıkta işleminden geçirilerek alkillenebilir; veya uygun bir çözücü içinde bir baz, örneğin potasyum karbonat veya sezyum karbonat gibi bir alkali metal karbonat varlığında ortam sıcaklığında, örneğin N, N-dimetilformamid gibi bir dipolar aprotik çözücü ile alkillenebilir. Alternatif olarak, bir NH kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, bir
- 10 baz, örneğin sodyum hidrit gibi bir inorganik baz veya 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) gibi bir organik baz varlığında uygun alkil tosilat ile işlenerek alkillenebilir.

Bir N-H kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, bir indirgeme ajanı, örneğin sodyum triasetoksiborohidrid varlığında formaldehit ile işlenerek metillenebilir.

- 15 Bir N-H parçası içeren bir formül (I) bileşiği, uygun asit klorit, örneğin asetil klorit veya uygun karboksilik asit anhidrit, örneğin asetik anhidrit, tipik olarak, örneğin trietilamin gibi bir organik baz mevcudiyetinde ortam sıcaklığında işlenerek asillenebilir.

- Bir N-H kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, uygun azot atomunun uygun C<sub>1-6</sub> alkilsülfonik asit anhidrit ile işlenerek C<sub>1-6</sub> alkil-sülfonil, örneğin metilsülfonil ile süstitüe edildiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; örn. metansülfonik anhidrit, tipik olarak, bir baz varlığında
- 20 ortam sıcaklığında; N, N-diizopropiletilamin gibi bir organik baz varlığında işlenebilir.

- Amino (-NH<sub>2</sub>) ile ikame edilmiş bir formül (I) bileşiği, C<sub>1-6</sub>alkilsülfonilamino ile ikame edilmiş karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir, örn. metilsülfonil-amino, veya bis[(C<sub>1-6</sub>)alkilsülfonil]amino, örn. bis(metilsülfonil)amino, bunu yapmak için uygun C<sub>1-6</sub> alkilsülfonil halid ile işlenir, örn. metansülfonil klorür gibi bir C<sub>1-6</sub> alkilsülfonil klorür. Benzer
- 25 şekilde, hidroksi (-OH) ile ikame edilmiş bir formül (I) bileşiği, C<sub>1-6</sub> alkil-sülfoniloksi ile süstitüe edildiği örn. metilsülfoniloksi, uygun C<sub>1-6</sub> alkilsülfonil halojen tuzu ile işlenerek, örneğin; metansülfonil klorit gibi bir C<sub>1-6</sub>alkilsülfonil klorit ile işlenebilir.

- S- kısmını içeren bir formül (I) bileşiği, 3-kloroperoksi-benzoik asit ile işlenerek edilerek -S(0) kısmını içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer şekilde, -S(O)- kısmını içeren bir
- 30 formül (I) bileşiği, 3-kloroperoksibenzoik asit ile işlenerek -S(O)<sub>2</sub>- kısmını içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir. Alternatif olarak, -S- kısmını içeren bir formül (I) bileşiği, Oxone® (potasyum peroksimonosülfat) ile işlenerek -S(O)<sub>2</sub>- kısmını içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir aromatik nitrojen atomu içeren bir formül (I) bileşiği, 3-kloroperoksibenzoik asit ile

muamele edilerek karşılık gelen TV-oksüd türevine dönüştürülebilir.

Formül (I)'e sahip bir bromofenil türevi, karşılık gelen isteğe bağı olarak sübstitüe edilmiş 2-oksopirrolidin-1-ilfenil veya 2-oksooksazolidin-3-ilfenil türevine pirrolidin-2-on veya oksazolidin-2-on ile veya uygun şekilde sübstitüe edilmiş bir analogla bununla işlemde geçirilerek dönüştürülebilir. Reaksiyon, bakır (I) iyodür, trans-N, N'-dimetilsikloheksan-1, 2-diamin ve potasyum karbonat gibi bir inorganik baz varlığında yüksek bir sıcaklıkta uygun bir şekilde etkilenir.

R<sup>1</sup> 'in halojeni örn. bromoyu temsil ettiğı, formül (I)'in bir bileşigi; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada; R<sup>1</sup> isteğe bağı olarak sübstitüe edilmiş bir aril veya heteroaril kısmını, uygun şekilde sübstitüe edilmiş aril veya heteroaril boronik asit veya bunun bir organik diol örn. pinacol, 1,3-propandiol veya neopentil glikol ile oluşturulmuş bir siklik esteri ile işlenmesiyle temsil eder. Reaksiyon tipik olarak bir geçiş metal katalizörü varlığında etkilenir, e.g. [1,1'-bis (difenilfosfin) ferrosen] dikloropalladyum (II), tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0), ya da bis [3- (difenilfosfanil) siklopenta-2,4-dien-1-il] demir-dikloropalladyum-diklorometan kompleksi, örn. sodyum karbonat veya potasyum karbonat veya potasyum fosfat gibi inorganik bir baz.

R<sup>1</sup> 'in halojeni örn. bromoyu temsil ettiğı, formül (I)'in bir bileşigi; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada; R<sup>1</sup> isteğe bağı olarak sübstitüe edilmiş bir aril, heteroaril ya da heterosikloalkenil kısmını aşağıdakileri içeren iki adımlı bir prosedür ile temsil eder: (i) bis (pinacolato) diboron veya bis (neopentil glikolato) diboron ile reaksiyon; ve (ii) bu şekilde elde edilen bileşigin uygun şekilde işlevselleştirilmiş bir halo- veya tosiloaksi ikameli aril, heteroaril veya heterosikloalkenil türevi ile reaksiyonu. Adım (i) aşağıdaki gibi bir geçiş metali katalizörü varlığında uygun bir şekilde gerçekleştirilir: [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocene]dikloropalladium(II), veya bis[3-(difenilfosfanil)-siklopenta-2,4-dien-1-il]iron-dikloropalladium-diklorometan kompleks. Aşama (ii) uygun bir şekilde aşağıdakiler gibi bir metal geçiş katalizörü varlığında gerçekleştirilir: tetrakis- (trifenilfosfin) paladyum (0), ya da bis [3- (difenilfosfanil) siklopenta-2,4-dien-1-il] demir-dikloropalladyum-diklorometan kompleksi ve bir baz, örn. sodyum karbonat veya potasyum karbonat gibi inorganik bir baz.

R<sup>1</sup> 'in halojeni örn. bromoyu temsil ettiğı, formül (I)'in bir bileşigi; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada; R<sup>1</sup> isteğe bağı olarak sübstitüe edilmiş C<sub>2-6</sub> alkinil kısmını, uygun şekilde sübstitüe edilmiş bir alkin türevi ile örn. 2-hidroksi-3-in ,le işlemde geçirerek temsil eder. Reaksiyon, bir geçiş metali katalizörünün yardımı ile uygun bir şekilde gerçekleştirilir, örn. tetrakis(trifenilfosfin)paladyum (0), tipik olarak bakır (I) iyodür ve bir baz varlığında; örn. trietilamin gibi bir organik baz.

R<sup>1</sup> 'in halojeni örn. bromoyu temsil ettiği, formül (I)'in bir bileşiği; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada; R<sup>1</sup> isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş imidazol-1-il kısmını, uygun şekilde süstitüe edilmiş imidazol türevi ile, tipik olarak bakır (II) asetat ve N, N, N', N'-tetrametiletilediamin (TMEDA) gibi bir organik baz varlığında işlem den geçirilerek temsil eder.

R<sup>1</sup> 'in halojeni örn. bromoyu temsil ettiği, formül (I)'in bir bileşiği; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada; R<sup>1</sup> 2- (metoksikarbonil) -etil'i aşağıdakilerden oluşan iki aşamalı bir prosedür ile temsil eder: (i) metil akrilat ile reaksiyon, ve (ii) alkenil türevinin katalitik hidrojenlenmesi, böylece tipik olarak bir hidrojenasyon katalizörü ile işlem görerek elde edilmesi, örn. kömürde paladyum, hidrojen gazı atmosferi altında. Adım (i), tipik olarak, örneğin palladyum (II) asetat veya bis (dibenzilidenaseton) palladyum (0) ve tri (orto-tolil) fosfin gibi bir reaktif gibi bir geçiş metali katalizörü varlığında gerçekleştirilir.

Genel olarak, bir -C = C- işlevselliği içeren bir formül (I) bileşiği, katalitik hidrojenleme yoluyla, tipik olarak bir hidrojenleme katalizörü ile işleme tabi tutularak, bir -CH-CH-ışlevi içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; e.g. isteğe bağlı olarak bir baz varlığında, örneğin bir hidrojen gazı atmosferi altında, kömür üzerinde paladyum; sodyum hidroksit gibi bir alkali metal hidroksit varlığında.

R<sup>1</sup> 'nin 6-metoksipiridin-3-il'i temsil ettiği bir formül (I) bileşiği; R<sup>1</sup> 'in 2-okso-1,2-dihidro-piridin-5-il' piridin hidroklorür ile; hidroklorik asit gibi bir mineral asit ile ısıtarak aşağıdaki bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer bir metodoloji kullanarak, R<sup>1</sup>'in 6-metoksi-4-metilpiridin-3-il'i temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, R<sup>1</sup> 'in 4-metil-2-okso-1, 2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; ve R<sup>1</sup> 'in 6-metoksi-5-metilpiridin-3-il'i temsil ettiği bir formül (I) bileşiği, R<sup>1</sup>'in 3-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

R<sup>1</sup>'in 2-okso-1, 2-dihidropiridin-5-il'i temsil ettiği formül (I)'in bir bileşiği karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir; burada R<sup>1</sup>, katalitik hidrojenasyon yoluyla 2-oksopiperidin-5-il'i, tipik olarak platin (IV) oksit gibi bir hidrojenasyon katalizörü varlığında gaz hidrojen ile işlenerek temsil edilir.

Bir ester kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, örn. metoksikarbonil veya etoksikarbonil gibi bir C2-6 alkoksikarbonil grubu, örneğin bir asitle işlem den geçirilerek hidroklorik asit gibi bir mineral asidi ile bir karboksi (-CO<sub>2</sub>H) kısmı içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir N- (tert-butoksikarbonil) kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit veya trifloroasetik asit gibi bir organik asit ile işlem den geçirilerek bir N-H parçası içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir ester kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, örn. lityum hidroksit, sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit arasından seçilen bir alkali metal hidroksit; veya sodyum metoksit veya sodyum etoksit gibi bir organik baz gibi metoksikarbonil veya etoksikarbonil gibi bir  $C_{2-6}$  alkoksikarbonil grubu, alternatif olarak, bir baz ile işlenerek bir karboksi ( $-CO_2H$ ) kısmı içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karboksi ( $-CO_2H$ ) kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, 1-etil-3- (3-dimetil-aminopropil) karbodiimid gibi bir yoğunlaştırıcı madde varlığında uygun amin ile işlenerek bir amid parçası içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karbonil ( $C = O$ ) kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, metilmagnezyum bromür ile işlenerek  $-C(CH_3)(OH)-$  kısmı içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer şekilde bir karbonil ( $C = O$ ) kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, (triflorometil) trimetilsilan ve sezyum florür ile işlenerek  $-C(CF_3)(OH)-$  kısmı içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Bir karbonil ( $C = O$ ) kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, nitrometan ile işlenerek  $-C(CH_2NO_2)(OH)-$  kısmı içeren karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir hidroksimetil kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, Dess-Martin periodinan gibi bir oksitleyici madde ile işlenerek bir formil ( $-CHO$ ) kısmı içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir. Bir hidroksimetil kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, tetrapropilamonyum perrutenat gibi bir oksitleyici madde ile işlenerek bir karboksi kısmı içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

$R^1$ 'in, molekülün kalanına bir azot atomuyla bağlı olan en az bir azot atomu içeren bir sübstitüenti temsil ettiği bir formül (I) bileşiği; buradaki formül (I) 'e ait bir bileşik reaksiyona sokularak hazırlanabilir, buradaki  $R^1$ , halojeni, örn. bromo,  $R^1-H$  formülüne sahip uygun bileşik ile [ör. 1- (piridin-3-il) piperazin veya morfolin] temsil edilir. Reaksiyon, örn, tris (dibenzilidenaseton) dipalladyum (0), 2-disikloheksilfosfino-2', 4', 6'-triizopropil-bifenil (XPhos) veya 2,2'-bis (difenilfosfino) -1 gibi bir aminasyon ligand varlığında 1'-binaftalen (BINAP) ve örn. sodyum t-bütoksit gibi bir inorganik baz varlığında geçiş metali katalizörünün yardımı ile uygun bir şekilde gerçekleştirilir. Alternatif şekilde, reaksiyon, [2', 6'-bis (propan-2-iloksi) bifenil-2-il] (disikloheksil) fostan ve sezyum karbonat gibi inorganik bir baz gibi bir reaktif varlığında paladyum diasetat kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Bir okso kısmı içeren bir formül (I) bileşiği, sodyum hidrit gibi bir baz varlığında trietil fosfonoasetat ile işlenerek bir etoksikarbonilmetiliden kısmı içeren ilgili bileşiğe dönüştürülebilir.

$R^{21}$ 'in etenili temsil ettiği bir formül (IIB) bileşiği, bir formül (IIB) bileşiğinin reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada;  $R^{21}$  halojeni örn. potasyum vinil trifloroborat ile kloro'yu temsil eder. Reaksiyon tipik olarak, bir geçiş metal katalizörü, örn. [1,1'-bis (difenilfosfino)

ferrosen] dikloropalladyum (II) ve trietilamin gibi bir organik baz varlığında gerçekleştirilebilir.

$R^{21}$  'in halojeni örn. kloroyu temsil ettiği, formül (IIB)'in bir bileşiği; karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir burada;  $R^{21}$  isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş  $C_{4-7}$  sikloalkenil kısmını, uygun şekilde süstitüe edilmiş sikloalkenil boronik asit veya bunun bir organik diol örn. pinacol, 1,3-propandiol veya neopentil glikol ile oluşturulmuş bir siklik esteri ile işlenmesiyle temsil eder. Reaksiyon tipik olarak, bir geçiş metal katalizörü, örn. bis [3- (difenilfosfanil) siklopenta-2,4-dien-1-il] demir-dikloropalladyum-diklorometan kompleksi, ya da potasyum karbonat gibi bir inorganik baz varlığında gerçekleşir.

Formül (IIB)'nin bir bileşiği; burada  $R^{21}$  , en az bir nitrojen atomu içeren bir süstitüentyi temsil eder; bu süstitüent, bir nitrojen atomu ile molekülün kalanına bağlanır, bir formül (IIB) bileşiğinin reaksiyona sokulması suretiyle hazırlanabilir; burada  $R^{21}$  halojen'i, örn. kloroyu,  $R^{21}$ -H [e.g. 2-metoksietilamine, N-metfil-L-alanin, 2-aminosiklopentane karboksilik asit, 3-aminosiklopentane karboksilik asit, 1-(aminometil)siklopropan karboksilik asit, metil azetidine-3-karboksilat, pirrolidin-3-ol, pirrolidine-3-karboksilik asit, piperidine-2-karboksilik asit, piperidine-3-karboksilik asit, 4-(1,1-tetrazol-5-il)piperidine, piperazin, 1-(metilsulfonil)piperazin, piperazin-2-one, 2-(piperazin-1-il)propanoik asit, morfoline, morfoline-2- karboksilik asit, tiomorfoline, tiomorfoline 1,1-dioksidi, 1,4-diazepan-5-one, 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptane bileşiği ya da uygun şekilde süstitüe edilmiş bir azaspiroalkan] ile temsil eder, isteğe bağlı olarak bir baz varlığında, örn. trietilamin veya N, N-diizopropiletilamin ve/veya 1-metil-2-pirrolidinon veya piridin gibi bir organik baz veya potasyum karbonat gibi inorganik bir baz varlığında temsil eder.

Buluşa göre olan bileşiklerin hazırlanması için yukarıda açıklanan işlemlerden herhangi birinin bir ürün karışımının elde edilmesi durumunda, istenen ürün, preparatif HPLC gibi geleneksel yöntemlerle uygun bir aşamada; veya uygun bir çözücü sistem ile birlikte örneğin silika ve / veya alümina kullanan kolon kromatografisi kullanılarak ayrıştırılabilir.

Yukarıda tarif edilen ve buluşa göre bileşiklerin hazırlanmasına yönelik işlemlerin stereoizomerlerin karışımlarına neden olduğu durumlarda, bu izomerler geleneksel tekniklerle ayrıştırılabilir. Özellikle, bir formül (I) bileşiğinin belirli bir enantiyomerinin elde edilmesinin istenmesi durumunda, bu, enantiyomerlerin çözülmesi için uygun herhangi bir geleneksel prosedür kullanılarak karşılık gelen bir enantiyomer karışımından üretilebilir. Böylece, örneğin, diastereomerik türevler, örn. tuzlar, formül (I) enantiyomerlerinin karışımının reaksiyonu ile örn. bir rasemat ve uygun bir şiral bileşik; örn. bir kiral baz ile üretilebilir. Diastereomerler daha sonra herhangi bir uygun araçla, örneğin kristalleştirme ile ayrıştırılabilir ve istenen enantiyomer, örneğin; diastereomerin bir tuz olduğu durumda bir

asit ile işlenerek geri kazanılabilir. Başka bir çözünürlük prosesinde, formül (I) 'in bir rasematı kiral HPLC kullanılarak ayrıştırılabilir. Ayrıca, istenirse, yukarıda açıklanan işlemlerden birinde uygun bir kiral ara madde kullanılarak belirli bir enantiyomer elde edilebilir. Alternatif olarak, bir enantiyomere özgü enzimatik biyotransformasyon gerçekleştirilerek örn. bir esteraz kullanarak bir ester hidrolizi ve daha sonra, reaksiyona girmemiş ester antipodundan sadece enantiyomerik olarak saf hidrolize asit saflaştırılarak belirli bir enantiyomer elde edilebilir. Kromatografi, yeniden kristalleştirme ve diğer geleneksel ayrıştırma prosedürleri ayrıca buluşun belirli bir geometrik izomerinin elde edilmesinin istendiği ara ürünler veya nihai ürünler ile birlikte kullanılabilir.

- 10 Yukarıdaki sentez dizilerinin herhangi biriinde, hassas veya reaktif grupların ilgili herhangi bir molekül üzerinde korunması gerekli olabilir ve/veya arzu edilebilir. Bu, geleneksel koruyucu gruplar vasıtasıyla, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> edition, 1999'da açıklandığı gibi gerçekleştirilebilir.
- 15 Koruyucu gruplar, teknikten bilinen yöntemler kullanılarak uygun herhangi bir sonraki aşamada çıkarılabilir.

Aşağıdaki Örnekler, buluşa göre bileşiklerin hazırlanmasını göstermektedir.

- Mevcut buluşa göre bileşikler, aşağıda tarif edilen floresan polarizasyon deneyinde test edildiklerinde bir floresan konjugatının TNF $\alpha$ 'ya bağlanmasını kuvvetle inhibe eder. Ayrıca,
- 20 bu buluşa uygun bazı bileşikler, aşağıda tarif edilen raportör gen tahlilinde TNF $\alpha$  ile indüklenen NF- $\kappa$ B aktivasyonunu potansiyel olarak inhibe eder.

#### Floresans Polarizasyon Tahlili

##### Bileşik (A) Hazırlığı

- 1- (2,5-Dimetilbenzil) -6- [4- (piperazin-1-ilmetil) fenil] -2- (piridin-4-il-metil)  
 25 -1H-benzimidazol - bundan sonra "Bileşik (A)" olarak adlandırılacaktır- WO 2013/186229 (49 Aralık 2013'de yayınlandı), Örnek 499'da tarif edilen prosedürle; veya buna benzer bir prosedürle hazırlanabilir.

##### Floresans konjugat hazırlığı

- Bileşik (A) (27.02 mg, 0.0538 mmol) DMSO (2 mL) içinde çözdürülmüştür. 5 (-6)  
 30 Karboksi-fluoreserin süksinimil ester (24.16 mg, 0.0510 mmol) (Invitrogen katalog numarası: C1311), parlak sarı bir çözelti verecek şekilde DMSO (1 mL) içerisinde çözdürülmüştür. İki çözelti oda sıcaklığında karıştırılmış, karışım kırmızı renge dönüşmüştür. Ardından karışık oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Karıştırıldıktan kısa bir süre

sonra, 20 uL'lik bir alikuot çıkarılmış ve 1200RR-6140 LC-MS sistemi üzerinde LC-MS analizi için 80:20 AcOH: H<sub>2</sub>O karışımı içerisinde seyreltilmiştir. Kromatogram, her ikisi de kütle (M + H) + = 860.8 amu olan, 1.42 ve 1.50 dakikalık tutulma sürelerinde, 5- ve 6-sübstitüe edilmiş karboksifloresin grubu ile oluşturulan iki ürüne karşılık gelen iki yakından çıkan piki göstermiştir. Alıkonma zamanındaki 2.21 dakikalık bir başka pik, Bileşik (A) 'ya karşılık gelen bir kütle (M + H) + = 502.8 amu olmuştur. Reaksiyona girmemiş 5 (-6) karboksifloresinin süksinimil ester için pik görülmemiştir. Pik alanları, üç sinyal için % 22.0, % 39.6 ve % 31.4 idi; bu, o zaman noktasında arzu edilen flüoresans konjugatının iki izomerine % 61.6 dönüşüm gösterdiğini göstermiştir. Daha sonra 20 uL alikuotlar birkaç saat sonra ekstre edilemiş ve gece boyunca karıştırıldıktan sonra on kez ekstre edilmiştir, önceden olduğu gibi seyreltilmiş ve LC-MS analizine tabi tutulmuştur. Yüzde dönüşüm bu zaman dilimlerinde sırasıyla % 79,8 ve % 88,6 olarak belirlenmiştir. Karışım, UV ile yönlendirilen hazırlayıcı bir HPLC sistemi üzerinde saflaştırılmıştır. Havuzlanmış saflaştırılmış fraksiyonlar fazla çözücüyü uzaklaştırmak için dondurularak kurutulmuştur. 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.

Floresans konjugatının TNF $\alpha$ 'ya bağlanmasının inhibisyonu

Bileşikler, % 5 DMSO'luk bir nihai tahlil konsantrasyonunda 25 uM'den başlayarak, 20 mM Tris, 150 mM NaCl, % 0.05 Tween 20 içinde ortam sıcaklığında 60 dakika TNF $\alpha$  ile ön inkübasyon yoluyla ve ardından floresan konjugatının eklenmesinden önce ortam sıcaklığında 20 saat daha inkübasyon yoluyla test edilmiştir. TNF $\alpha$  ve flüoresans konjugatının son konsantrasyonları, toplam 25 uL'lik bir tahlil hacminde sırasıyla 10 nM ve 10 nM idi. Plakalar, floresan polarizasyonunu tespit edebilen bir plaka okuyucuda okunmuştur (örneğin, bir Analyst HT plaka okuyucu veya bir Envision plaka okuyucu). ActivityBase'de XLfit™ (4 parametrelili lojistik model) kullanılarak bir IC<sub>50</sub> değeri hesaplanmıştır.

Floresan polarizasyon deneyinde test edildiğinde, eşlik eden Örneklerin bileşiklerinin hepsinin 50 uM veya daha iyi IC<sub>50</sub> değerleri gösterdiği bulunmuştur.

### Raportör Gen Tahlili

TNF $\alpha$  indüklenmiş NF- $\kappa$ B aktivasyonunun inhibisyonu

HEK-293 hücrelerinin TNF $\alpha$  ile uyarılması, NF- $\kappa$ B yolunun aktivasyonuna yol açar. TNF $\alpha$  aktivitesini belirlemek için kullanılan raportör hücre dizisi, InvivoJen'den satın alınmıştır. HEK-Blue™ CD40L, beş NF- $\kappa$ B bağlama bölgesine kaynaşık IFN $\gamma$  minimal promotörünün

kontrolü altında SEAP (salgılanan embriyonik alkalın fosfataz) eksprese eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre çizgisidir. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, TNF $\alpha$  tarafından doza bağılı bir şekilde, insan TNF $\alpha$  için 0,5 ng/mL EC<sub>50</sub> ile uyarılır. Bileşikler, 10-noktalı 3-katlı bir seri seyreltme eğrisi oluşturmak üzere 10 mM DMSO stoklarından (son tahlil konsantrasyonu % 0.3 DMSO) seyreltilmiştir (örneğin, 30.000 nM ila 2 nM nihai konsantrasyon). Seyreltilmiş bileşik, 384 oyuklu bir mikrotitre plakasına eklenmeden önce, 60 dakika boyunca TNF $\alpha$  ile önceden inkübe edilmiş ve 18 saat süreyle inkübe edilmiştir. Tahin plakasındaki nihai TNF $\alpha$  konsantrasyonu 0.5 ng/mL'dir. SEAP aktivitesi, bir kolorimetrik substrat kullanılarak süpernatanda belirlenmiştir; örn. QUANTI-Blue™ veya HEK-Blue™ Algılama ortamı (InvivoGen). Bileşik seyreltmeleri için yüzde inhibisyonlar, bir DMSO kontrolü ile maksimum inhibisyon (fazla kontrol bileşiği ile) ve ActivityBase'de XLfit™ (4 parametre lojistik modeli) kullanılarak hesaplanan bir IC<sub>50</sub> değeri arasında hesaplanmıştır.

Muhaportör gen tahlilinde test edildiğinde, eşlik eden Örneklerin bazı bileşiklerinin 50 uM veya daha iyi IC<sub>50</sub> değerleri gösterdiği bulunmuştur.

#### ORNEKLER

İstemlerin kapsamına girmeyen herhangi bir Örnek, referans amacıyla dahil edilmiştir.

| Kısaltmalar |                                          |        |                   |
|-------------|------------------------------------------|--------|-------------------|
| DCM:        | diklorometan                             | EtOAc: | etilasetat        |
| DMF:        | N,N-dimetilformamid                      | DMSO:  | dimetil sülfoksit |
| THF:        | tetrahidrofuran                          | h:     | saat              |
| RT:         | Alıkonma zamanı                          | M:     | kütle             |
| LCMS:       | Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi |        |                   |

#### Terminoloji

Bileşikler, ACD/Name Batch (Network) versiyon 11.01 ve/veya Accelrys Draw 4.0 yardımıyla adlandırılmıştır.

| Analitik Koşullar |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Analitik HPLC     |                                                           |
| Kolon:            | Phenomenex, Gemini C18 (2.0 mm x 100 mm, 3 $\mu$ m kolon) |
| Akış hızı:        | 0.5 mL/dk                                                 |
| Çözücü A:         | Suda 2 nM amonyum hidrojenkarbonat                        |
| Çözücü B:         | asetonitril                                               |

|                        |                                                                                                                            |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enjeksiyon hacmi:      | 3 µL                                                                                                                       |
| Kolon sıcaklığı:       | 50°C                                                                                                                       |
| UV saptama dalga boyu: | 215 nm                                                                                                                     |
| Elüent:                | 0.00-5.50 dakika, % 95 çözücü A + % 5 çözücü B ile % 100 çözücü B arasında sabit gradyan; 5.50-5.90 dakika, % 100 çözücü B |

Waters LCT veya LCT Premier veya ZQ veya ZMD kullanarak MS tespiti.

Waters 2996 fotodiyot dizisi veya Waters 2787 UV veya Waters 2788 UV kullanılarak UV tespiti.

#### ARA MADDE 1

##### 5 2-Bromo-6-metilimidazor[2,1-b]tiazol-5-karbaldehid

Kloroform (12 mL) içindeki bir DMF (0.535 mL, 6.92 mmol) çözeltisi bir buz banyosunda karıştırılmış ve damla damla fosforlu oksiklorit (0.514 mL, 5.53 mmol) ilave edilmiştir, ardından kloroform (8 mL) içindeki 2-bromo-6-metilimidazo [2,1-b] tiyazol (0.6 g, 2.765 mmol) çözeltisine damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı geri akış altında 3.5 saat ısıtılmış ve on tanesi döner buharlaştırma ile konsantre edilmiştir. Buzlu su eklenmiş, sonra elde edilen katı süzölmüş, soğuk suyla yıkanmış ve kurutularak ana bileşik (0.48 g, % 71) kahverengi bir katı halinde elde edilmiştir.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 2.55 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 351 ve 246, RT 2.05 dk.

#### ARA MADDE 2

##### 15 (2-Bromo-6-metilimidazor[2,1-b]tiazol-5-il)(2,5-dimetilfenil)metanol

THF (5 mL) içerisindeki bir Ara Ürün 1 (0.48 g, 1.96 mmol) süspansiyonu, bir buz banyosunda karıştırılmış, daha sonra THF (4 mL, 2 mmol) içindeki 0.5M'lik bir (2,5-dimetilfenil) magnezyum bromür çözeltisi; 5 dakika boyunca damla damla eklenmiş ve karışım 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı, doymuş sulu amonyum klorid çözeltisi (1 mL) ilave edilerek söndürölmüş ve katı kısım süzölmüştür. Filtrat, DCM ve brin arasında paylaştırıldı; on organik extract kurutulmuş (MgSO<sub>4</sub>) konsantre edilmiş ve kolon kromatografisi (heksan-EtOAc, 2: 1) ile arıtılmıştır. Elde edilen materyal eterden kristalleştirilmiş, ardından süzölmüş, heksan ile yıkanmış ve beyaz kristal bir katı halde ana bileşik elde etmek üzere kurutulmuştur (0.52 g, 76%)  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.04 (d, J 4.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J 4.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 351 ve 353, RT 2.15 sk.

#### ORNEK 1

##### 2-Bromo-5-[(2,5-dimetilfenil)metil]-6-metilimidazo[2,1-b]tiazol

lyot (110 mg, 0.433 mmol) ve hipofosfor asit çözeltisi (0.15 mL) sırayla asetik asit (2.5 mL) içindeki bir Ara madde 2 (0.15 g, 0.427 mmol) çözeltisine ilave edilmiş ve karışım 100 °C'de 2 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı döner buharlaştırma ile konsantre edilmiş, DCM'de çözülmüş ve sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanmıştır. DCM katmanı kurutulmuş (MgSO<sub>4</sub>) ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, tam beyaz olmayan bir katı halinde ana bileşiği (0.14 g, % 98) verecek şekilde dietil eterden kristalleştirilmiştir.  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.91 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH+ 335 ve 336, RT 2.1 dk.

## ORNEK 2

### 10 5-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-metil-2-(1-metilpirazol-4-yl)imidazo[2,1-b]-tiazol

Ornek 1'in bir karışımı (0.14 g, 0.418 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il) pirazol (0.122 g, 0.59 mmol) 1,4-dioksan (4 mL) içindeki tetrakis (trifenilfosfin) -palladyum (0) (40 mg, 0.035 mmol) ve 2M sulu sodyum karbonat çözeltisi (1 mL) degaze edilmiş ve geri akış altında ısıtılmıştır. 5 saat sonra, ek boronat ester (50 mg, 0.24 mmol) ve paladyum katalizörü (20 mg, 0.017 mmol) ilave edilmiş, sonra karışım degaze edilmiş ve geri akış altında 2 saat daha ısıtılmıştır. Soğutulan reaksiyon karışımı, EtOAc ve brin arasında paylaştırılmıştır; onlu katman, aynı çözücü kullanılarak bir kez daha ekstrakte edilmiştir. Organik ekstraktlar kurutulmuş (MgSO<sub>4</sub>), konsantre edilmiş ve kolon kromatografisiyle (EtOAc-heksan, 2:1, sonra 3:1) arıtılmıştır. Kalıntı eterden kristalleştirilmiştir. Elde edilen materyal süzölmüş, heksan ile yıkanmış ve krem rengi bir katı halde ana bileşik elde etmek üzere kurutulmuştur (47 mg, % 33).  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, J 0.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, J 7.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). LCMS (pH 10) MH+ 337, RT 2.22 dk.