

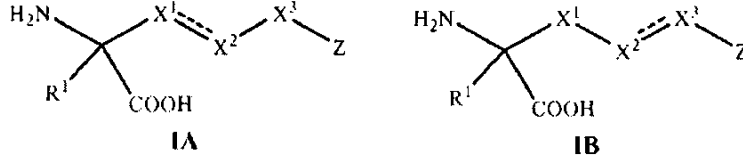
ÖZET

ARGİNAZ İNHİBİTÖRLERİ VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

- 5 Mevcut buluş, Formül IA veya Formül IB arginaz inhibitör bileşikleri: veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bu bileşikler içeren mevcut bileşimler ve arginazın yukarı regülasyonu, anormal olarak yüksek arginaz etkinliği veya anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile
- 10 karakterize olan durumların tedavisi ve teşhisi için kullanım yöntemlerine yöneliktir.

İSTEMLER

1. Bir formül IA veya formül IB bileşiği:

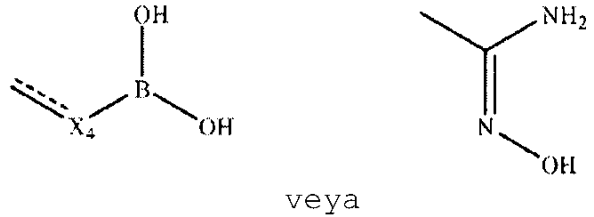


5

veya bir stereoizomer veya farmasötik olarak-kabul edilebilir tuzu olup, özelliği; burada:

bahsedilen kesikli çizginin bir opsiyonel çift bağı temsil etmesidir;

10 Z'nin aşağıdaki gibi olmasıdır:



X¹'in, -(CH₂)- olması veya bahsedilen çift bağı, X¹ ve X² arasında mevcut olması halinde, X¹'in -(CH)- olmasıdır;

X²'nin, -(CH₂)- veya -(NR²)- olması, veya X¹ ve X² arasında veya

15 X² ve X³ arasında bir çift bağ bulunduğunda,

X²'nin, -(CH)- veya N olmasıdır;

X³'ün, -(CH₂)-, -S-, -O- ve -(NR²)-'den oluşan gruptan seçilen bir heteroatom parçası olması veya X² ve X³ arasında veya X³ ve X⁴ arasında bir çift bağ bulunduğunda, X³'ün, -(CH)- veya N

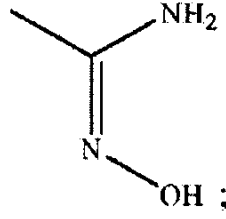
20 olmasıdır;

X⁴'ün, -(CH₂)- olması veya X³ ve X⁴ arasında bir çift bağ bulunduğunda, X⁴'ün, -(CH)- ve trans konfigürasyonda olmasıdır;

X² ve X³'ün en fazla birinin, bahsedilen -(NR²)- veya bahsedilen

25 heteroatom parçası olması koşuluyla;

Z, aşağıdaki olduğunda, X³'ün, -(NR²)- olması koşuluyla,



X¹, X², X³ ve X⁴ arasında ikiden fazla çift bağ bulunmaması ve hiçbir iki çift bağın ortak bir karbon atomunu paylaşmaması
5 koşuluyla;

R¹'in, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan
(C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₂-C₂₀)alkenil,
(C₂-C₂₀)alkenil, (C₂-C₂₀)alkinil, (C₅-C₅₀)aryl, (C₃-
C₅₀)heteroaryl; (C₅-C₅₀)aryl(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroaryl(C₁-
10 C₂₀)alkil, (C₂-C₅₀)heterosikloalkil(C₁-C₅₀)alkil, (C₅-
C₅₀)ariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)ariltiyo(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-
C₅₀)heteroariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)arilamino(C₁-C₂₀)alkil,
(C₃-C₅₀)heteroarilamino(C₁-C₂₀)alkil, amino(C₁-C₂₀)alkil, -R^x-
C(=O)-R^y, -R^x-O-R², -R^x-O-R^x-NR³R⁵, -R^x-NR³R⁵, -R^x-O-C(=O)-R^y,
15 (C₁-C₆)alkil-B-(OH)₂ veya -L-Y olması; veya R¹ ve bahsedilen α-
karboksilatın, birlikte alındıklarında, bir lakton
oluşturmalarıdır;

her bir R^x'in, bağımsız olarak (C₁-C₂₀)alkilenil olması;

R^y'nin, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan
20 (C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)aryl(C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-
C₆)alkil, hidroksil, (C₁-C₆)alkoksi, (C₃-C₈)sikloalkil, N(R³)₂,
(C₅-C₅₀)aryl, (C₃-C₅₀)heteroaryl; heterosiklil, (C₅-C₅₀)aryl(C₁-
C₆)alkil veya (C₃-C₅₀)heteroaryl (C₁-C₆)alkil olması;

R²'nin, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan
25 (C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)sikloalkil, -R^x-O-(C₁-C₆)alkil, (C₅-
C₅₀)aryl, (C₃-C₅₀)heteroaryl; (C₅-C₅₀)aryl(C₁-C₆)alkil veya (C₃-
C₅₀)heteroaryl (C₄-C₆)alkil olması;

R³'ün, bağımsız olarak, H, (C₁-C₆)alkil veya (C₁-C₆)alkil-N(R⁴)₂
olması;

R⁴'ün, bağımsız olarak, H veya (C₁-C₆)alkil olması;

R⁵'in, -C(=O)-(C₁-C₆)alkil, -C(=O)-(C₅-C₅₀)aril, -SO₂-(C₅-C₅₀)aril, -C(=O)NR³R⁴, -C(=O)-NR⁴(C₅-C₅₀)aril veya -C(=O)-heterosikl olması; veya R³ ve R⁵'in birlikte bir (C₂-C₁₀)heterosikloalkil oluşturması;

L'nin, bir alifatik veya aromatik bağlantı olması;

Y'nin, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısı olması; ve R²'nin, bağımsız olarak, H, metil veya etil olmasıdır.

2. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği; burada bahsedilen bileşiğin, şunlardan oluşan gruptan seçilmesidir:

2-Amino-2-benzil-6-boroheksanoik asit;

2-allil-2-amino-6-boroheksanoik asit;

2-Amino-2-(4-borobutil)süksinik asit;

2-Amino-6-(boro-2-(3-fenoksipropil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(4-fenilbutil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(4-klorofenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(4-metoksifenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(4-florofenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(4-nitrofenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-2-(3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-iloksi)propil)-6-boroheksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(4-(triflorometil)fenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(3-metoksifenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(3-fenoksifenoksi)propil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(3-(3-izopropilfenoksi)propil)heksanoik

asit;
 2-Amino-2-(3-(bifenil-4-iloksi)propil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-2-(3-(bifenil-3-iloksi)propil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(3-
 5 (triflorometil)fenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-
 (triflorometiltiyo)fenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(2,6-diflorofenoksi)propil)heksanoik
 asit;
 10 2-Amino-6-boro-2-(3-(o-toliloksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(p-toliloksi)propil)heksanoik asit;
 4-(4-Amino-8-boro-4-karboksioktiloksi)benzoik asit;
 2-Amino-2-(3-(4-aminofenoksipropil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-(boro-2-(piridin-3-ilmetil)heksanoik asit;
 15 2-Amino-2-(benziloksietil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-metoksietil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(p-toliyoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-klorofenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-
 20 iloksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-2-
 il)metil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-metoksifenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-nitrofenoksi)etil)heksanoik asit;
 25 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-
 (morfolinosülfonil)fenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(3-aminofenoksi)etil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-hidroksipropil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 30 2-Amino-2-(4-borobutil)heks-4-enoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-metilheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-izobutilheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 5 (R)-2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 (S)-2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(benziloksi)-2-oksoetil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-metoksi-2-oksoetil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(siyanometil)heksanoik asit;
 10 2-Amino-6-boro-2-(2-oksobutil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-okso-2-feniletal)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(2-aminoetoksi)etil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(piperidin-4-il)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 15 2,6-diamino-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-(4-siyanobenzamid)etoksi)etil)heksanoik asit;
 2-(2-(2-asetamidoetoksi)etil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-(3-(3-metoksifenil)ureido)etoksi)etil)heksanoik asit;
 20 2-(3-(1-asetilpiperidin-4-il)propil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(1-(3-metoksifenilkarbamoil)piperidin-4-il)propil)heksanoik asit;
 25 2-(3-(4-asetilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-(4-siyanobenzoil)piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-(3-metoksifenilkarbamoil)piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 30

2-Amino-6-boro-2-(4-(4-metilfenilsülfonamido)butil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(4-(3,5-diflorobenzamido)butil)heksanoik asit;

5 2-Amino-6-(benziloksikarbonilamino)-2-(4-borobutil)heksanoik asit;

6-asetamido-2-amino-2-(4-borobutil)heksanoik asit;

2-amino-6-boro-2-(4-(3-(3-metoksifenil)ureido)butil)heksanoik asit;

10 2-Amino-4-(2-hidroksiguanidino)-2-metilbutanoik asit; ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları.

3. Bir bileşim olup, özelliği; İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ihtiva etmesidir.

15 4. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşim olup, özelliği; bir memelideki arginazı inhibe etmenin bir yönteminde kullanıma yönelik olmasıdır.

5. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşim olup, özelliği; bir memelideki bir arginazla ilgili 20 bozukluğu tedavi etme yönteminde kullanıma yönelik olmasıdır.

6. Kullanım için bileşik veya İstem 5'e göre kullanım için bileşim olup, özelliği;

burada bahsedilen arginaz ile ilgili bozukluğun, kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, 25 iskemi reperfüzyon hasarı, çevresel vasküler hastalık, çevresel arteriyel hastalık, subaraknoid hemoraji, erektil disfonksiyon, otoimmün ensefalomiyelit, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal motilite bozuklukları, gastrik kanserler, indirgenmiş hepatik kan akışı, yetersiz hepatik kan 30 akışı, serebral vazospazm, kistik fibroz, idiyopatik pulmoner fibroz, kimyasal kaynaklı akciğer fibrozu, orak hücre hastalığı veya bunların bir kombinasyonu olmasıdır.

7. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşim olup, özelliği; bir memelide düz kas gevşetme yönteminde kullanıma yönelik olmasıdır.

8. Kullanım için bileşik veya İstem 7'e göre kullanım için bileşim olup, özelliği;

burada bu yöntemde göre gevşetilen düz kasın, bir gastrointestinal düz kas, anal sfinkter düz kas, özofagal sfinkter kas, corpus cavernosum, Oddi sfinkteri, arteriyel düz kas, kalp düz kası, pulmoner düz kas, böbrek düz kası, rahim düz kası, vajinal düz kas, servikal düz kas, plasental düz kas, ve oküler düz kastan oluşan gruptan seçilenlerin en az biri olmasıdır.

9. İstem 1'e göre bir bileşik veya İstem 1'e göre bileşik ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ihtiva eden bir bileşim olup, özelliği; bir hastada arginaz aşırı ekspresyonunu teşhis etmeye yönelik bir yöntemde kullanım amaçlı olmasıdır,

burada R¹'in -L-Y olması ve burada Y'nin, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısı olmasıdır;

burada yöntemin, bahsedilen bir hastaya, tanısal olarak etkili bir miktarda bileşik veya bileşim uygulanmasını ve hastanın görüntülenmesini içermesidir.

10. Kullanım için bileşik veya İstem 9'a göre kullanım için bileşim olup, özelliği; burada bahsedilen arginaz aşırı ekspresyonunun astım, kanser, bakteriyel enfeksiyonlar, veya bunların kombinasyonları ile ilişkili olmasıdır.

11. Bir hastanın radyogörüntülenmesi için bir yöntem olup, özelliği; aşağıdaki adımları içermesidir:

söz konusu hastaya istem 1'e göre etkili bir miktarda bir bileşiğin veya istem 1'e göre olan bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren etkili bir bileşim miktarı verilmesi, burada R¹'in -L-Y olması ve burada Y'nin, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısı olması; ve

söz konusu hastanın bir radyo görüntüleme cihazı kullanılarak taranması.

12. Bir teşhis bileşimi olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir:

İstem 1'e göre bileşiğin veya İstem 1'e göre bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir bileşimin tanısal olarak etkili bir miktarı,

burada R¹'in -L-Y olması ve burada Y'nin, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısı olmasıdır.

13. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 1'e uygun bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı ihtiva eden bir bileşim olup, özelliği; bir memelideki bir hastalık veya durumun tedavi edilmesinin bir yönteminde kullanıma yönelik olması, burada bahsedilen hastalık veya durumun arginazın yukarı regülasyonu ile ilgili olmasıdır.

14. Kullanım için veya istem 13'e göre kullanım için bir bileşik olup, özelliği; burada hastalık veya durumun, bir

gastrointestinal hastalık; bir pulmoner enflamatuvar hastalık; bir seksüel uyarılma bozukluğu; bir kardiyovasküler bozukluk; bir hemolitik hastalık; bir otoimmün hastalığı; parazitik protozoanın neden olduğu bir hastalık; bir kanser veya bir cilt kanseri olmasıdır.

15. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşim olup, özelliği; bir memelideki immün baskılanmasından kurtulmanın sağlanması yönteminde kullanıma yönelik olması, burada bahsedilen memelinin, bir kronik enfeksiyöz hastalık, bir bakteriyel enfeksiyon, bir parazit enfeksiyonu, travma, cüzam, tüberküloz, karaciğer transplantasyonu, bir kanser ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir hastalık veya durumdan muzdarip olmasıdır.

16. Bir bileşim olup, özelliği; aşağıdakileri içermesidir:

istem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşim;

bir fosfodiesteraz-I (PDE1) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-2 (PDE2) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü veya PDE1, PDE2, PDE5'i inhibe eden bir spesifik olmayan PDE inhibitörü, veya bunların bir kombinasyonu; ve opsiyonel farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde.

17. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşimin kullanımı olup, özelliği; bir memelideki arginazı inhibe etmek için bir ilacın imaline yönelik olmasıdır.

18. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşimin kullanımı olup, özelliği; bir memelideki bir arginazla ilgili bozukluğu tedavi etmek için bir ilacın imaline yönelik olmasıdır.

19. İstem 18'e göre kullanım olup, özelliği; burada bahsedilen arginaz ile ilgili bozukluğun, kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, iskemi reperfüzyon hasarı, çevresel vasküler hastalık, çevresel arteriyel

hastalık, subaraknoid hemoraji, erektil disfonksiyon, otoimmün ensefalomiyelit, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal motilite bozuklukları, gastrik kanserler, indirgenmiş hepatik kan akışı, yetersiz hepatik kan akışı, serebral vazospazm, kistik fibroz, idiyopatik pulmoner fibroz, kimyasal kaynaklı akciğer fibrozu, orak hücre hastalığı veya bunların bir kombinasyonu olmasıdır.

20. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya İstem 3'e göre bir bileşimin kullanımı olup, özelliği; bir memelideki düz kasın gevşetilmesi için bir ilacın imaline yönelik olmasıdır.

21. İstem 20'e göre kullanım olup, özelliği; burada bu yöntemle göre gevşetilen düz kasın, bir gastrointestinal düz kas, anal sfinkter düz kası, özofagal sfinkter kası, corpus cavernosum, Oddi sfinkteri, arteriyel düz kas, kalp düz kası, pulmoner düz kas, böbrek düz kası, rahim düz kası, vajinal düz kas, servikal düz kas, plasental düz kas ve oküler düz kastan oluşan gruptan seçilenlerin en az biri olmasıdır.

22. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşiğin veya İstem 3'e göre bir bileşimin kullanımı olup, özelliği; bir memelideki bir hastalık veya durumu tedavi etmek için bir ilacın imaline yönelik olmasıdır, burada bahsedilen hastalık veya durumun arginazın yukarı düzenlenmesi ile ilişkili olmasıdır.

23. İstem 22'ye göre kullanım olup, özelliği; burada hastalık veya durumun, bir gastrointestinal hastalık; bir pulmoner enflamatuvar hastalık; bir seksüel uyarılma bozukluğu; bir kardiyovasküler bozukluk; bir hemolitik hastalık; bir otoimmün hastalığı; parazitik protozoanın neden olduğu bir hastalık; bir kanser veya bir cilt kanseri olmasıdır.

24. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşiğin veya İstem 3'e göre bir bileşiğin bir memelideki immün baskılamadan kurtulmayı sağlamak için bir ilacın imalatında kullanımı olup, özelliği; burada bahsedilen memelinin, bir kronik enfeksiyöz hastalık, bir bakteriyel enfeksiyon, bir parazitik enfeksiyon, travma,

cüsam, tüberküloz, karaciğer transplantasyonu, bir kanser ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir hastalık veya durumdan muzdarip olmasıdır.

TARİFNAME

ARGİNAZ İNHİBİTÖRLERİ VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

5 BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluşun konusu, istemlerde ortaya konulmaktadır.

Mevcut buluş genel olarak, enzim inhibitörleri, özellikle arginaz inhibitörleri, bu arginaz inhibitörlerini içeren mevcut bileşimler ve bunların ya anormal şekilde yüksek arginaz etkinliği ya da anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile karakterize edilen durumların tedavisi ve teşhisi için kullanım yöntemleri ile ilgilidir.

WO 99/19295, arginaz etkinliğini inhibe eden bileşimler ve yöntemleri açıklamaktadır.

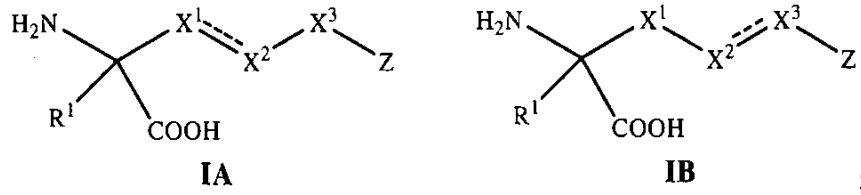
Ya bir memelinin bir dokusundaki anormal şekilde yüksek arginaz etkinliği veya memelinin bir dokusunda anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile karakterize olan hastalıklar veya bozuklukları tedavi etmede faydalı olan arginaz etkinliği inhibitörlerine yönelik bir ihtiyaç bulunmaktadır. Mevcut buluşun yöntemleri, bileşimleri, dozaj formları ve kitleri, burada ve başkaca diğer önemli amaçlara yöneliktir.

Mevcut buluş, bu yüzden, ya bir memelinin bir dokusundaki anormal şekilde yüksek arginaz etkinliği veya memelinin bir dokusunda anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile karakterize olan hastalıklar veya bozuklukları tedavi etmede faydalı olan arginaz etkinliği inhibitörlerine yöneliktir.

Mevcut buluşun uygulamaları yeni arginaz inhibitörleri, özellikle α,α -diornatılmış α -amino karboksilik asitler, özellikle L-amino asitlerini sağlar. Teori ile sınırlanmak istenmemekle birlikte, biri enzim aktif noktasına ve burada R¹

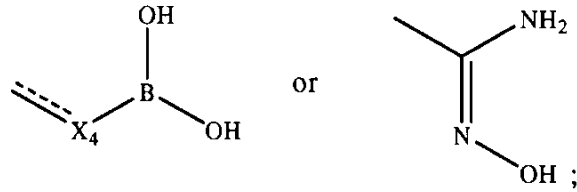
olarak anılan diğeri α -pozisyonu yan zincirine bağlanan α -pozisyonundaki iki ornatığın,, bileşiğin farmakolojik özelliklerini faydalı bir şekilde etkilediği ileri sürülmektedir. Buluşun bazı arginaz inhibitörlerinin kimyasal yapılarının bazı örnek uygulamaları aşağıda tartışılmıştır.

Bir birinci görünümde, mevcut buluş, Formül IA veya formül IB bileşiklerine yöneliktir:



veya bir stereoizomer veya farmasötik olarak-kabul edilebilir tuzu; burada: bahsedilen kesikli çizgi bir opsiyonel çift bağı temsil eder;

Z şudur:



X^1 , $-(CH_2)-$ 'dir veya bahsedilen çift bağ, X^1 ve X^2 arasında mevcut ise, X^1 , $-(CH)-$ 'dir;

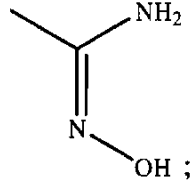
X^2 , $-(CH_2)-$ veya $-(NR^2)-$ 'dir, veya bahsedilen çift bağ, X^1 ve X^2 arasında veya X^2 ve X^3 arasında mevcut olduğunda, X^2 , $-(CH)-$ veya N' 'dir;

X^3 , $-(CH_2)-$, $-S-$, $-O-$ ve $-(NR^2)-$ 'den oluşan gruptan seçilen bir heteroatom parçasıdır veya X^2 ve X^3 arasında veya X^3 ve X^4 arasında bir çift bağ bulunduğunda, X^3 , $-(CH)-$ veya N' 'dir;

X^4 , $-(CH_2)-$ 'dir veya X^3 ve X^4 arasında bir çift bağ bulunduğunda, X^4 , $-(CH)-$ 'dir ve trans konfigürasyondadır;

X^2 ve X^3 'ün en fazla birinin, bahsedilen $-(NR^2)-$ veya bahsedilen heteroatom parçası olması koşuluyla;

Z, aşağıdaki olduğunda, X^3 'ün, $-(NR^2)-$ olması koşuluyla,



X^1 , X^2 , X^3 , ve X^4 arasında ikiden fazla çift bağ olmaması ve hiçbir iki çift bağın ortak bir karbon atomunu paylaşmaması koşuluyla;

- 5 R^1 , N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₂-C₂₀)alkenil, (C₂-C₂₀)alkenil, (C₂-C₂₀)alkinil, (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₂₀)alkil, (C₂-C₅₀)heterosikloalkil(C₁-C₅₀)alkil, (C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)ariltiyo(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)arilamino(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroarilamino(C₁-C₂₀)alkil, amino(C₁-C₂₀)alkil, -R^x-C(=O)-R^y, -R^x-O-R^z, -R^x-O-R^x-NR³R⁵, -R^x-NR³R⁵, -R^x-O-C(=O)-R^y, (C₁-C₆)alkil-B-(OH)₂ veya -L-Y; veya R^1 ve bahsedilen α -
- 10
- 15 karboksilattır, birlikte alındıklarında, bir lakton oluşturur; her bir R^x, bağımsız olarak (C₁-C₂₀)alkilenildir;

- R^y, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-C₆)alkil, hidroksil, (C₁-C₆)alkoksi, (C₃-C₈)sikloalkil, N(R³)₂,
- 20 (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; heterosiklil, (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil veya (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₆)alkildir;

- R^z, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)sikloalkil, -R^x-O-(C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil veya (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₆)alkildir;
- 25

R³, bağımsız olarak, H, (C₁-C₆)alkil veya (C₁-C₆)alkil-N(R⁴)₂'dir;

R⁴, bağımsız olarak, H veya (C₁-C₆)alkildir;

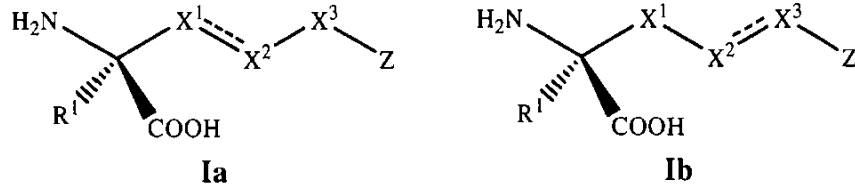
- R⁵, -C(=O)-(C₁-C₆)alkil, -C(=O)-(C₅-C₅₀)aril, -SO₂-(C₅-C₅₀)aril, -C(=O)NR³R⁴, -C(=O)-NR⁴(C₅-C₅₀)aril veya -C(=O)-heterosikl'dir;
- 30

veya R³ ve R⁵ birlikte bir (C₂-C₁₀)heterosikloalkil oluşturur;

L, bir alifatik veya aromatik bağlantıdır;

Y, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gas mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısıdır; ve R², bağımsız olarak, H, metil veya etildir.

- 10 Tercih edilen belirli uygulamalarda, formül IA ve IB bileşikleri,, burada, sırasıyla formül Ia ve Ib bileşikleri olarak tanımlanan bileşiklerin L-stereoizomer formlarıdır (aşağıda gösterilen şekilde):



- 15 Mevcut buluş sahipleri tarafından gerçekleştirilen yapısal ve fonksiyonel çalışmalar, her bir amino asidin "L" stereokimyasının (hemen yukarıda tanımlanan şekilde), enzim aktif bölgesinde sıkı bağlanma için gerekli olduğunu; "D" stereoizomerlerinin sıkıca bağlanmadığını veya daha az etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Ayrı bir görünümde, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bileşimlere yöneliktir:

mevcut buluşun en az bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve

- 25 farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı.

Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelide arginazın inhibe edilmesine yönelik bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlamaktadır.

Mevcut buluşun bir başka görünümü bir memelideki arginazı

inhibe etmek için bir ilacın imaline yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimin bir kullanımını sağlar.

5 Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelide arginazla ilgili bir bozukluğun tedavisi için bir yöntemde kullanıma yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlamaktadır.

Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelideki arginaz ile ilgili bozukluğu tedavi etmek için bir ilacın imaline yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimin bir kullanımını sağlar.

10 Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelideki düz kasın gevşetilmesine yönelik bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlar.

15 Mevcut buluşun bir başka görünümü bir ilacın imalinde bir memelide düz kasın gevşetilmesi için bir ilacın imalatına yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimin bir kullanımını sağlar.

Başka görünümünde, mevcut buluş, bir hastadaki arginaz aşırı ekspresyonunun teşhis edilmesi yönteminde kullanıma yönelik olarak yenilikçi bileşik ve bileşime yöneliktir.

20 burada R^1 , $-L-Y'$ 'dir ve burada Y, bir gama ışını yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan maddesi, kromofor maddesi ve gaz mikrokabarcık üreteç
25 maddesinden oluşan gruptan seçilen bir görüntülenebilir parçadır; burada yöntem bahsedilen bir hastaya bir tanısal olarak etkili miktarda bileşik veya bileşim uygulanmasını ve hastanın görüntülenmesini içerir.

30 Ayrı bir görünümde, mevcut buluş, bir hastanın radyogörüntülenmesi yöntemine yönelik olup, aşağıdaki adımları içerir:

bahsedilen hastaya, buluşun bir bileşiminin veya bileşiminin

etkili bir miktarının verilmesi;

burada R^1 , -L-Y'dir ve burada Y, bir gama ışını yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans
5 eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan maddesi, kromofor maddesi ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçadır; ve

10 bir radyo görüntüleme cihazı kullanarak söz konusu hastanın taranması.

Ayrı bir görünümde, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bir teşhis bileşimine yöneliktir:

tanısal olarak etkili bir miktarda mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi, burada R^1 -L-Y'dir ve burada Y, gama ışını yayan
15 izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasıdır.

20 Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir hastalık veya durumun tedavi edilmesine yönelik bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlar, burada bahsedilen hastalık veya durum, bir memelideki arginazın yukarı regülasyonu ile ilgilidir.

25 Mevcut buluşun bir başka görünümü, hastalık veya durumun, arginazın düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bir memelideki bir hastalığı veya durumu tedavi etmek için yenilikçi bileşik veya bileşimin bir ilacın imalinde kullanımını sağlar.

30 Hastalık veya durum, bir gastrointestinal hastalık, bir pulmoner enflamatuvar hastalık, bir seksüel uyarılma bozukluğu, bir kardiyovasküler bozukluk, bir hemolitik bozukluk, bir otoimmün hastalığı, yara iyileşmesi, parasitik protozoanın neden olduğu bir hastalık, bakterinin neden olduğu

bir hastalık, bir kanser, erken doğum, psöriyazis veya bunların bir kombinasyonu olabilir.

5 Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelideki immün baskılanmasından kurtulmanın bir yönteminde kullanıma yönelik yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlamakta olup, burada bahsedilen memeli, bir kronik enfeksiyöz hastalık, bir bakteriyel enfeksiyon, bir parazit enfeksiyonu, travma, cüzam, tüberküloz, karaciğer transplantasyonu, bir kanser ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir hastalık veya 10 durumdan muzdariptir.

Mevcut buluşun bir başka görünümü, bir memelideki immün baskılamadan kurtulmayı sağlamak için bir ilacın imaline yönelik yenilikçi bileşik veya bileşimin bir kullanımını 15 sağlamakta olup, burada bahsedilen memeli, bir kronik enfeksiyöz hastalık, bir bakteriyel enfeksiyon, bir parazit enfeksiyonu, travma, cüzam, tüberküloz, karaciğer transplantasyonu, bir kanser ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir hastalık veya durumdan muzdariptir.

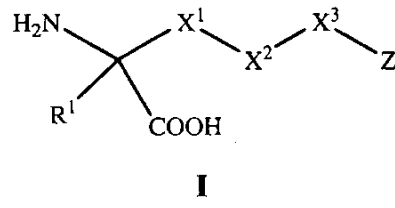
20 Ayrı bir görünümde, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bir bileşime yöneliktir:

bir formül Ia veya formül Ib bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu;

25 bir fosfodiesteraz-1 (PDE1) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-2 (PDE2) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü veya PDE1, PDE2, PDE5'i inhibe eden bir spesifik olmayan PDE inhibitörü, veya bunların bir kombinasyonu; ve opsiyonel farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde.

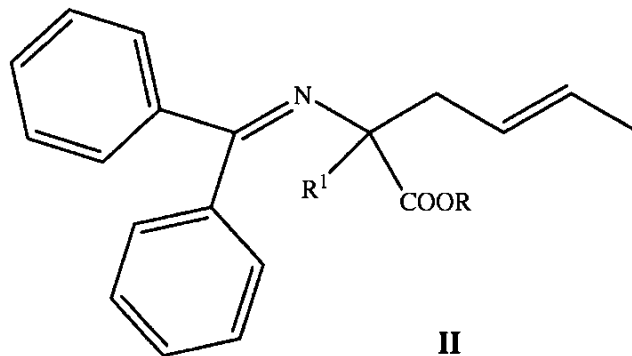
30 α,α -diornatılmış amino asitlerin sentezinin, en az kısmen zor olduğu iyi bilinmektedir, çünkü α -nitrojen atomu bir nükleofil görevi yapar ve bu yüzden α -karbon atomunun alkilasyonuna engel olur. Bu işlevselliği geçici olarak maskelemek için nitrojen atomu, müteakip alkilasyonu ve bazı durumlarda hidroborasyonu engellemeyen difenilmetilen grubu ile korunur. Buna uygun

olarak, ayrıca, formül I'in ornatılmış bir borik asidini hazırlamak için prosesler açıklanmaktadır:



veya stereoisomeri, lakton ön ilacı veya farmasötik olarak
5 kabul edilebilir tuzunu; bahsedilen süreç şunları kapsar:

bir çözelti fazında, bir iridyum katalizörü, tercihen $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan varlığında bir Formül II bileşiği ile tepkimeye sokulması:

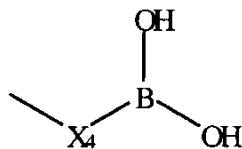


10 bir boronat ester ürünü oluşturmak; ve

bahsedilen boronat ester ürününün, tercihen bir kuvvetli sulu asit ile, bahsedilen Formül I bileşiğini oluşturmak üzere korumasının kaldırılması; burada:

R, metil, etil veya t-butildir;

15 Z şudur:


$$X^1, \quad -(\text{CH}_2) - \text{dir};$$
$$X^2, \quad - (CH_2) - 'dir;$$
$$X^3, \quad - (CH_2) - 'dir;$$

X⁴, -(CH₂)-'dir;

R¹, H'den başka tek değerlikli bir parçadır; veya R¹ ve bahsedilen α-karboksilat, birlikte alındıklarında, bir lakton oluşturur.

5

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1 ve 2, bazı örnek uygulamalara göre ön ilaç formundaki bazı örnek arginin inhibitörlerini gösterir.

10 Şekil 3 ila 17, buluşun birkaç örnek bileşiğinin sentezini şematik olarak göstermektedir.

Şekil 18, buluşun bazı uygulamalarına uygun olarak bilinen bazı arginin inhibitörlerini ve birkaç gelişmiş analogunu göstermektedir.

15 Şekil 19 ila 24, mevcut buluşun bazı uygulamalarına göre örnek R¹ yan zincirlerini gösterir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

20 Mevcut buluşun uygulamaları, enzim inhibitörleri, özellikle arginaz inhibitörleri, bunların bileşimleri ve bunların ya anormal şekilde yüksek arginaz etkinliği ya da anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile karakterize olan durumların tedavisi ve teşhisi için kullanım yöntemleri ile ilgilidir.

25

Tanımlar

Yukarıda kullanıldığı gibi ve mevcut açıklama boyunca, aksi belirtilmedikçe aşağıdaki terimlerin, aşağıdaki anlamlara sahip olduğu anlaşılabacaktır.

30 Burada kullanıldığı şekliyle "bir" ve "bu" ifadelerinin tekil biçimleri, aksi açıkça belirtilmediği sürece çoğul

göndermelerini de kapsar.

Burada kullanıldığı şekilde, "yaklaşık," terimi, ölçülebilir bir değere, örneğin bir miktara, bir zaman zarfına ve benzerlerine atıfta bulunulduğunda, spesifik değer $\pm$ %20'si, tercihen $\pm$ %10'u, daha tercihen $\pm$ %5'i, daha da tercihen $\pm$ %1'i ve bilhassa daha tercihen $\pm$ %0,1'ini de kapsayan varyasyonları da kapsayacağı anlamına gelir, zira, bu gibi varyasyonlar açıklanan yöntemleri ve bileşimleri gerçekleştirmek için uygundur.

- 10 Burada kullanıldığı şekilde, "uygulanması" ifadesi, bir hastaya, hastanın kendisi veya tıp mesleği erbabı veya benzeri kimseler gibi bir bakıcı tarafından bir bileşim veya bileşiğin, yutma veya hastaya uygulama veya bileşim veya bileşiğin etkilerini uygulayabileceği başkaca şekillerde verilmesi veya
- 15 sağlanması eylemi anlamına gelir.

Burada kullanıldığı şekilde, "etkili miktar" ifadesi, burada tarif edilen şekilde semptomlar veya durumu önlemek, indirgemek veya ortadan kaldırmak için etkili olabilen bir etken madde miktarı anlamına gelir.

- 20 Burada kullanıldığı şekilde, "tedavi etmek" ve "tedavi" ifadeleri, özellikle böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir insan hastadaki durum, rahatsızlık veya hastalığı önleyici, tedavi edici ve rahatlatıcı tedavisi anlamına gelir.

- Burada kullanıldığı şekliyle, "farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, sağlıklı tıbbi muhakeme kapsamında, insanların ve hayvanların dokularıyla temas halinde, beklenmedik toksisite, tahriş, alerjik tepki ve benzeri problem komplikasyonu olmadan uygun olan ve makul bir fayda/risk oranına uygun olan bileşikler, malzemeler,
- 25 bileşimler veya dozaj biçimlerini belirtir.
- 30

Burada kullanıldığı şekilde, "farmasötik olarak-kabul edilebilir tuzlar" ifadesi, ana bileşiğin, asit ilaveli tuzlar ve baz ilaveli tuzlar dahil olmak üzere, asit veya baz tuzları

yapılarak modifiye edildiği, açıklanan bileşiklerin türevleri anlamına gelir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, aminler gibi bazik artıkların mineral veya organik asit tuzları; 5 karboksilik asitler gibi asidik kalıntıların alkali veya organik tuzları; ve benzerleri bulunur. "Asit eklenti tuzu" ifadesi, bir ana bileşiğin bir asit ilavesiyle hazırlanmış olan karşılık gelen tuz türevi anlamına gelir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, örneğin inorganik veya organik 10 asitlerden oluşturulan ana bileşiğin konvansiyonel tuzlarını veya kuaterner amonyum tuzlarını içerir. Örneğin, böyle konvansiyonel tuzlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, inorganik asitlerden elde edilenler, örneğin, hidroklorik, hidrobromik, sülfürik, sülfamik, fosforik, nitrik 15 ve benzerleri; ve organik asitlerden, örneğin, asetik, propiyonik, süksinik, glikolik, stearik, laktik, malik, tartarik, sitrik, askorbik, pamoik, maleik, adipik, alginik, aspartik, hidroksimaleik, fenilasetik, glutamik, benzoik, salisilik, sülfanilik, 2-asetoksibenzoik, fumarik, 20 benzensülfonik, tolüensülfonik, metansülfonik, 2-naftalensülfonik, etan disülfonik, oksalik, isetiyonik, glukheptanoik, gliserofosforik, hemisülfanik, heptanoik, heksanoik, hidroklorik, hidrobromik, hidroiodik, 2-hidroksietansülfonik, 2-naftalensülfonik, pektinik, fosforik, 25 sülfürik, 3-fenilpropiyonik, pikrik, pivalik, tiyosiyanik, p-tolüensülfonik, butirik, kafurik, kafursülfonik, diglukonik, siklopentanpropiyonik, bisülfürik, dodesilsülfürik, etansülfonik ve undekanoik ve benzerlerinden hazırlanan tuzlar bulunur. Dolayısıyla, "baz eklenti tuzu" ifadesi, bir ana 30 bileşiğin bir baz ilavesiyle hazırlanmış olan karşılık gelen tuz türevi anlamına gelir. Ayrıca, bazik nitrojen-içeren gruplar, bu tür maddeler ile, düşük alkil halidler, örneğin metil, etil, propil, ve butil klorür, bromürler ve iyodürler; dialkil sülfatlar, örneğin, dimetil, dietil, dibutil ve

diamiyel sülfatlar, uzun zincirli halidler örneğin, desil, lauril, miristil ve stearil klorürler, bromürler ve iyodürler, aralkil halidler, örneğin, benzil ve fentil bromürler ve diğerleri olarak kuaternize edilebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, örneğin inorganik veya organik bazlardan oluşturulan ana bileşiğin konvansiyonel tuzlarını veya kuaterner amonyum tuzlarını içerir. Örneğin, böyle konvansiyonel tuzlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, inorganik bazlardan elde edilenler, örneğin litium hidroksit, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, kalsiyum hidroksit, magnezyum hidroksit ve amonyum hidroksit ve organik aminlerden, örneğin metil amin, etil amin, izopropil amin, piperidin, piperizin, pirrolidin, etanolamin, morfolin, diazapin, etilen diamin, piridin, kinolin, kinüklidin, ve benzerlerinden elde edilen tuzlar bulunur.

Burada kullanıldığı şekilde, "farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" ifadesinin farmasötik uygulama ile uyumlu her türlü çözücü, dispersiyon ortamı, kaplama, antibakteriyel ve antifungal madde, izotonik ve absorpsiyon geciktirici madde ve benzerlerini kapsaması amaçlanmıştır. Farmasötik olarak aktif ajanlar için böyle ortamlar ve ajanların kullanımı teknikte iyi bilinmektedir. Herhangi bir geleneksel ortam veya ajanın, etken bileşik ile uyumsuz olmadığı müddetçe bileşimlerde kullanılabileceği öngörülmüştür. Tamamlayıcı etken bileşikler de bu bileşimlere eklenebilir.

Burada kullanıldığı şekilde, "dozaj birimi" ifadesi, tedavi edilecek olan belirli hasta için tekli dozajlar olarak uygun fiziksel olarak ayrı birimleri ifade etmektedir. Her bir birim, gerekli farmasötik taşıyıcı ile birlikte, istenen terapötik etkiyi/etkileri üretmek üzere hesaplanan önceden belirlenmiş miktarda aktif bileşiği/bileşikleri içerebilir. Mevcut buluşun dozaj birimi formları için özellikler, (a) aktif bileşik(ler)in benzersiz özellikleri ve elde edilecek özel

terapötik etki(ler), ve (b) bu tür aktif bileşik(ler)i birleştirme tekniğine özgü sınırlamalar tarafından dikte edilebilir.

5 Burada kullanıldığı şekilde, "hasta" ifadesi, bir hayvan, örneğin bir memeli, tercihen bir insan anlamına gelir.

R^a , burada kullanıldığı şekilde, bağımsız olarak, H, OH, alkil (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), alkoksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), halo, triflorometil, alkanoiloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), metilenedioksi, benziloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), feniloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), naftiloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), nitro, triflorometoksi, nitril, alkenil (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), alkinil, sülfoksit, sülfonil, sülfonamido, aril (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), heteroaril (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), ariloil (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), heteroariloil (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), heteroariloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), heteroarilmetiloksi (tercihe göre bir veya daha fazla R^4 ile ornatılan), alkanoil, alkoksikarbonil, alkilaminokarbonil veya aminodur. R^4 , N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C_1-C_{20}) alkil, (C_2-C_{20}) alkenil, (C_2-C_{20}) alkinil, halo, nitril, nitro, (C_5-C_{50}) aril, (C_3-C_{50}) heteroaril; (C_5-C_{50}) aril (C_1-C_{20}) alkil, heteroaril (C_1-C_{20}) alkil, (C_5-C_{50}) ariloksi (C_1-C_{20}) alkil, heteroariloksi (C_1-C_{20}) alkil, (C_5-C_{50}) arilamino (C_1-C_{20}) alkil, heteroarilamino (C_1-C_{20}) alkil, amino (C_1-C_{20}) alkil, $-R^x-C(=O)-R^y$ veya $-R^x-O-R^z$, -L-
30 Y'dir.

"Alkil," burada kullanıldığı şekilde, 1 ila yaklaşık 20 karbon atomlu, tercihen 1 ila 10 karbon atomlu, daha tercihen, 1 ila 6 karbon atomlu, ve daha da tercihen, 1 ila 4 karbon atomlu

alifatik bir hidrokarbon zinciri anlamına gelir ve düz ve dallı zincirler, örneğin metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, n-heksil ve izoheksili kapsar. Düşük alkil, 1 ila 4 karbon atomuna sahip alkil anlamına gelir. Alkil grupları tercihe göre, bir veya daha fazla R^a ile, burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

"Alkilenil" ifadesi, burada kullanıldığı şekilde, "alkilin" burada tanımlanan şekildeki iki değerlikli bir muadili anlamına gelir (örneğin, metileneil, etilenil, propilenil ve benzeri). Alkilenil grupları tercihe göre, bir veya daha fazla R^a ile, burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

"Alkenil" veya "olefinik" ifadesi, burada kullanıldığı şekilde, alkinin burada tanımlandığı gibi olduğu bir veya daha fazla çift bağa sahip olan en az iki karbon atomlu bir alkil grubu anlamına gelir. Alkenil grupları tercihe göre, bir veya daha fazla R^a ile, burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

"Hidroksi(C_1 - C_{20})alkil," burada kullanıldığı şekilde, en az bir hidroksi grubu ile burada tanımlanan şekilde ornatılan bir alkil grubu anlamına gelir.

"Hidroksi(C_2 - C_{20})alkenil," burada kullanıldığı şekilde, en az bir hidroksi grubu ile burada tanımlanan şekilde ornatılan bir alkenil grubu anlamına gelir.

"Alkinil", burada kullanıldığı şekilde, alkinin burada tanımlandığı gibi olduğu bir veya daha fazla üçlü bağa sahip olan en az iki karbon atomlu bir alkil grubu anlamına gelir. Alkinil grupları tercihe göre, bir veya daha fazla R^a ile, burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

"Aril" burada kullanıldığı şekilde, tercihe göre ornatılan bir, yaklaşık 5 ila yaklaşık 50 karbon atomuna sahip (ve tüm aralık kombinasyonları ve alt kombinasyonlarına ve spesifik sayıdaki karbon atomuna) mono-, di-, tri- veya diğer multisiklik aromatik halka sistemi anlamına gelir, yaklaşık 6

ila yaklaşık 10 arasında karbon tercih edilir. Sınırlayıcı olmayan örnekler arasında, örneğin, fenil, naftil, antracenil, ve fenantrenil bulunur. Aril grupları tercihe göre, bir veya daha fazla R^a ile, burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

5 "Heteroaril," burada kullanıldığı şekilde, tercihe göre ornatılan, en az bir ve tercihen 1 ila yaklaşık 4 arasında sülfür, oksijen veya nitrojen heteroatom halka üyesi içeren bir mono-, di-, tri- veya diğer multisiklik aromatik halka sistemi anlamına gelir. Heteroaril grupları, örneğin, yaklaşık
10 3 ila yaklaşık 50 karbon atomuna (ve tüm aralık kombinasyonları ve alt kombinasyonlarına ve spesifik sayıdaki karbon atomuna) sahip olabilir, yaklaşık 4 ila yaklaşık 10 arasında karbon tercih edilir. Sınırlayıcı olmayan örnek heteroaril grupları arasında, örneğin, pirril, furil, piridil, 1,2,4-tiyadiazolil,
15 pirimidil, tiyenil, izotiyazolil, imidazolil, tetrazolil, pirazinil, pirimidil, kinolil, izokinolil, tiyofenil, benzotiyenil, izobenzofuril, pirazolil, indolil, purinil, karbazolil, benzimidazolil, ve izoksazolil bulunur. Heteroaril grupları tercihe göre, bir ya da bir veya daha fazla R^a ile,
20 burada tanımlanan şekilde ornatılabilir.

"(C₅-C₅₀)Aril(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, burada tanımlandığı gibi R'nin, bir aril grubu ve R''nin, bir alkilenil olduğu R-R'- grubu anlamına gelir.

"Heteroaril(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, R-R'-
25 grubu anlamına gelir, burada R, bir heteroaril grubudur ve R', burada tanımlanan şekilde bir alkilenildir.

"(C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, R-O-R'- grubu anlamına gelir, burada R, bir aril grubu ve R', burada tanımlanan şekilde bir alkilenildir.

30 "Heteroariloksi(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, R-O-R'- grubu anlamına gelir, burada R, bir heteroaril grubudur ve R', burada tanımlanan şekilde bir alkilenildir.

"(C₅-C₅₀)arilamino(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde,

R-NH-R'- grubu anlamına gelir, burada R, bir aril grubudur ve R', burada tanımlanan şekilde bir alkilenildir.

"Heteroariloksiamino(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, R-NH-R'- grubu anlamına gelir, burada R, burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubudur ve R', bir alkilenildir.

"Amino(C₁-C₂₀)alkil," burada kullanıldığı şekilde, N(R'')-R'- grubu anlamına gelir, burada R'' burada tanımlanan şekilde bir hidrojenidir veya (C₁-C₆)alkil grubudur ve R', bir alkilenildir.

10 "Sikloalkil," burada kullanıldığı şekilde, 3 ila yaklaşık 20 karbon atomuna sahip (ve tüm aralık kombinasyonları ve alt kombinasyonlarına ve spesifik sayıdaki karbon atomuna) yapılarında bir veya daha fazla halkaya sahip tercihe göre ornatılan bir alkil grubu anlamına gelir, 3 ila yaklaşık 10
15 karbon atomu olması tercih edilir. Çoklu halka yapıları köprülü veya halka yapılarına kaynaştırılmış olabilir. Gruplar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, siklooktil, 2-[4-izopropil-1-metil-7-oksa-bisiklo[2.2.1]heptanil], 2-[1,2,3,4-tetrahidro-naftalinil], ve adamantil bulunur.

"Heterosikloalkil," burada kullanıldığı şekilde, 2 ila yaklaşık 20 karbon atomuna sahip (ve tüm aralık kombinasyonları ve alt kombinasyonlarına ve spesifik sayıdaki karbon atomuna) yapılarında, N, O ve S'den oluşan gruptan bağımsız olarak
25 seçilen en az bir heteroatom ek olarak bir veya daha fazla halkaya sahip tercihe göre ornatılan bir sikloalkil grubu anlamına gelir, 2 ila yaklaşık 10 karbon atomu olması tercih edilir. Çok halkalı yapılar köprülü veya halka yapılarına kaynaştırılmış olabilir. Gruplar arasında, sınırlayıcı olmamak üzere, aziridinil, pirrolidinil, pirrolidino, piperidinil,
30 piperidino, piperazinil, piperazino, morfolinil, morfolino, tiyomorfolinil, tiyomorfolino, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiyofuranil, tetrahidropiranil, ve piranil bulunur.

"Halo" veya "halojen," burada kullanıldığı şekilde, kloro, bromo, floro, ve iyodo anlamına gelir.

"Alkoksi," burada kullanıldığı şekilde, R-O- grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

5 "Alkoksikarbonil," burada kullanıldığı şekilde, R-O-C(=O)- grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

10 "Alkanoil," burada kullanıldığı şekilde, R-C(=O)- grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

"Alkanoiloksi," burada kullanıldığı şekilde, R-C(=O)-O- grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

15 "alkilaminokarbonil," burada kullanıldığı şekilde, R-NH-C(=O)- grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

"alkilkarbonilamino," burada kullanıldığı şekilde, R-C(=O)-NH grubu anlamına gelir, burada R, 1 ila 6 karbon atomlu bir alkil grubudur.

20 "Heteroarilmetil," burada kullanıldığı şekilde, R-CH₂- grubu anlamına gelir, burada R,, burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubudur.

25 "Heteroarilmetiloksi," burada kullanıldığı şekilde, R-CH₂-O- grubu anlamına gelir, burada R,, burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubudur.

"Heteroariloksi," burada kullanıldığı şekilde, R-O- grubu anlamına gelir, burada R,, burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubudur.

30 "Heteroarilmetiloksi," burada kullanıldığı şekilde, R-CH₂-O- grubu anlamına gelir, burada R,, burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubudur.

"Heterosikl" veya "heterosiklil", burada kullanıldığı

şekilde, stabil bir 5- ila 7-üyeli monosiklik veya bisiklik veya 7- ila 10-üyeli bisiklik heterosiklik halkası veya bunların kökü anlamına gelir, bunlar, doymuş, kısmi olarak doymamış veya doymamıştır (aromatik) ve karbon atomu ve N, O ve S'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 heteroatom içerir ve yukarıda tanımlanan heterosiklik halkaların herhangi birinin bir benzen halkasına kaynaşmış olduğu herhangi bir bisiklik grubunu içerir. Nitrojen ve sülfür heteroatomları tercihe göre oksidize edilebilir. Heterosiklik halka, kararlı bir yapı ile sonuçlanan herhangi bir heteroatom veya karbon atomundaki yan grubuna eklenebilir. Burada tarif edilen heterosiklik halkaları, ortaya çıkan bileşiğin kararlı olması halinde, bir karbon veya bir nitrojen atomu üzerinde ornatılabilir. Özel olarak belirtilmişse, heterosikl içindeki bir nitrojen atomu tercihe göre kuaternize edilebilir. Heterosiklikte bulunan toplam S ve O atomu sayısının biri aşması halinde, bu heteroatomların birbirine bitişik olmaması tercih edilir. Heterosikl içindeki toplam S ve O atomlarının birden fazla olmaması tercih edilir. Heterosikllerin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, 1H-indazol, 2-pirrolidonil, 2H,6H-1,5,2 ditiyazinil, 2H-pirrolil, 3H-indolil, 4-piperidonil, 4aH-karbazol, 4H- kinolizininil, 6H-1,2,5-tiyadiazininil, akridininil, azosininil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotiyofuranil, benzotiyofenil, benzoksazolil, benztiyazolil, benztriazolil, benztetrazolil, benzizoksazolil, benzizotiyazolil, benzimidazalonil, karbazolil, 4H-karbazolil, α -, β - veya γ -karbolininil, kromanil, kromnil, sinnolinil, dekahidrokinolinil, 2H,6H-1,5,2 ditiyazinil, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuran, furanil, furazanil, imidazolidininil, imidazolinil, imidazolil, 1H-indazolil, indolinil, indolinil, indolizininil, indolil, izobenzofuranil, isokromanil, izoindazolil, izoindolinil, izoindolil, izokinolinil, izotiyazolil, izoksazolil, morfolininil, naftiridininil, oktahidroizokinolinil,

oksadiazolil, 1,2,3-oksadiazolil, 1,2,4-oksadiazolil, 1,2,5-oksadiazolil, 1,3,4-oksadiazolil, oksazolidinil, oksazolil, oksazolidinilpirimidinil, fenantridinil, fenantrolinil, fenoksazinil, fenazinil, fenotiyazinil, fenoksatiinil, 5 fenoksazinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, pteridinil, piperidonil, 4-piperidonil, pteridinil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirazolil, piridazinil, piridooksazol, piridoimidazol, piridotiyazol, piridinil, piridil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolinil, 10 pirrolil, kinazolinil, kinolinil, 4H-kinolizinil, kinoksalinil, kinüklidinil, karbolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroizokinolinil, tetrahidrokinolinil, 6H-1,2,5-tiyadiazinil, 1,2,3-tiyadiazolil, 1,2,4-tiyadiazolil, 1,2,5-tiyadiazolil, 1,3,4-tiyadiazolil, tiyantrenil, tiyazolil, 15 tiyenil, tiyenotiyazolil, tiyenooksazolil, tiyenoimidazolil, tiyofenil, triazinil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,5-triazolil, 1,3,4-triazolil, ksantenil bulunur. Tercih edilen heterosikller arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, piridinil, furanil, tiyenil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, 20 indolil, benzimidazolil, 1H-indazolil, oksazolidinil, benzotriazolil, benzizoksazolil, oksindolil, benzoksazolinil veya isatinil bulunur. Ayrıca, örneğin, yukarıda heterosikller içeren kaynaştırılmış halka ve spiro bileşikleri bulunur.

"Sülfoksit," burada kullanıldığı şekilde, $-S(=O)-$ grubu 25 içeren bir bileşik veya parça anlamına gelir.

"Sülfonamido," burada kullanıldığı şekilde, $-S(O)_2-NH-$ grubu içeren bir parça anlamına gelir.

"Sülfonil," burada kullanıldığı şekilde, $-S(O)_2-$ grubu içeren bir parça anlamına gelir.

30 "Alifatik bağlantı," burada kullanıldığı şekilde,, m'nin, 1 ila 6 arasında bir tam sayı olduğu $-(CH_2)_m-$ genel formülüne sahip olan gruplar dahil olmak üzere herhangi bir iki değerlikli alkilenil grubu (örneğin, metileneil, etilenil,

propilenil, ve benzeri) anlamına gelir.

"Aromatik bağlantı" burada kullanıldığı şekilde, herhangi bir iki değerlikli aril grubu, örneğin bir $-(C_6H_4)-$ grubu anlamına gelir.

- 5 "Görüntülenebilir bir parçanın kalıntısı" veya sadece "görüntülenebilir parça," ifadesi, burada kullanıldığı şekilde, genel olarak teknikte bilinen ve spesifik olarak burada tanımlanan şekilde, bir *in vivo* veya *in vitro* tanısal görüntüleme prosedüründe doğrudan ya da dolaylı olarak
- 10 saptanabilen bir veya daha fazla grup ihtiva eden herhangi bir parça anlamına gelir ve örneğin, tespit edilebilir radyasyon yayan ya da yaymasına neden olabilen bir veya daha fazla parça (örneğin, tarafından radyoaktif bozunma, floresans eksitasyon, spin rezonans eksitasyonu ve benzeri), lokal elektromanyetik
- 15 alanları etkileyen gruplar (örneğin, paramanyetik, süperparamanyetik, ferromanyetik veya ferromanyetik türler), radyasyon enerjisini emen veya saçan gruplar (örneğin, kromoforlar, parçacıklar (gaz veya sıvı içeren veziküller), bunların ağır element ve bileşikleri ve benzeri), ve tespit
- 20 edilebilir bir madde üreten grupları (örneğin, gaz mikrokabarcık üreteçleri) kapsar. Görüntülenebilir parça örnekleri, bir gama ışını yayan radyoizotoplar, pozitron yayan radyoizotoplar, bir manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri (örneğin, gadolinyum şelatları), X ışını kontrast
- 25 maddeleri (örneğin, iodinize radyoopak aromatik bileşikler) veya bir ultrason kontrast maddesinden (örneğin, bir ekojenik bileşik içeren lipozomlar) oluşan gruptan seçilebilir.

- "Peptid," burada kullanıldığı şekilde, bir peptid bağı vasıtasıyla bağlanan iki veya daha fazla amino asitten (burada
- 30 tanımlanan şekilde) oluşan lineer bir bileşik anlamına gelir. Burada istemlenen mevcut buluşta kullanılan şekildeki bir "peptidin", yaklaşık 10,000 Dalton'dan az, tercih edilebilir yaklaşık 5,000 Dalton'dan az ve daha tercihen yaklaşık 2,500

Dalton'dan azlık bir moleküler ağırlıklı bir parça anlamına gelmesi amaçlanmıştır. "Peptid" terimi, ayrıca, hem peptid hem de peptid olmayan bileşenler içeren bileşikler, örneğin, psödopeptid veya peptidomimetik kalıntılar veya diğer amino asit olmayan bileşenleri içerir. Hem peptit hem de peptit olmayan bileşenler içeren böyle bir bileşik, "peptit analoğu" olarak da adlandırılabilir. Bir "peptidin kalıntısı", bir peptidin bir kısmının, örneğin mevcut buluşun bileşiklerinin R^1 grubunda bir başka moleküle bir bağ barındırmak için uzaklaştırılmış olduğu bir molekül anlamına gelir.

"Psödopeptid" veya "peptidomimetik," burada kullanıldığı şekilde, örneğin, peptid mimesiği ve bir amino asit kalıntısı (psödopeptid bağları) arasındaki amid bağları dışındaki bağlanma gruplarını kullanarak veya amino asit olmayan ikame ediciler veya modifiye edilmiş bir amino asit kalıntısı kullanılarak bir amino asit kalıntısı veya bir peptidin yapısını taklit eden bir bileşik anlamına gelir. Bir "peptidomimetik kalıntısı", bir psödopeptid veya peptidomimesiğin bir kısmının, örneğin mevcut buluşun bileşiklerinin R^1 grubunda bir başka moleküle bir bağ barındırmak için uzaklaştırılmış olduğu bir molekül anlamına gelir.

"Karbhidrat," burada kullanıldığı şekilde, birçok hidroksil grubu ilave edilmiş aldehitler veya ketonlara sahip olan, örneğin şekerler, nişastalar, selülozlar ve sakızlar dahil olmak üzere, genellikle aldehit veya keton fonksiyonel grubunun parçası olmayan her bir karbon atomu üzerindeki bir organik bileşik anlamına gelir. Bir "karbhidrat kalıntısı", bir karbhidratın bir kısmının, örneğin mevcut buluşun bileşiklerinin R^1 grubunda bir başka moleküle bir bağ barındırmak için uzaklaştırılmış olduğu bir molekül anlamına gelir.

Arginazın Biyolojik Aktivitesi

Her bir birey, üre döngüsünün son sitozolik basamağında argininin hidrolizinin bir sonucu olarak, yılda yaklaşık on kilogram üre salgılar. Karaciğer enziminin arginaz aktivitesi, protein katabolizmasından kaynaklanan azotlu atıkların bertaraf edilmesine imkan sağlar. Üre döngüsünün reaksiyonlarını katalize eden enzimlerin tam bir tamamlayıcısı bulunmayan dokularda, arginaz, biyosentetik reaksiyonlar için kullanılan arginin ve ornitinin hücresel konsantrasyonlarını düzenler. Arginaz, örneğin nitrik oksidin sentezinde kullanılır. Makrofajlarda, arginin aktivitesi, nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesi ile karşılıklı olarak koordine edilir. Arginaz ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitelerinin karşılıklı koordinasyonu NO-bağımlı sitotoksisiteyi düzenler.

Arginaz, L-ornitin ve üre oluşturmak için L-argininin iki değerlikli katyona bağlı hidrolizini katalize eder. Enzimin şu anda üç önemli fonksiyona hizmet ettiği bilinmektedir: (1) ürenin üretimi, (2) ornitinin üretimi ve (3) nitrik oksit sentaz için substrat arginin seviyelerinin düzenlenmesi. Üre üretimi nitrojenin çözünürlüğü yüksek, toksik olmayan bir bileşik şeklinde salgılanması, böylece, yüksek amonyak seviyelerinin potansiyel olarak tehlikeli sonuçlarından kaçınılması için bir mekanizma sağlar. L-Ornitin, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rolleri olan poliamin, spermin ve spermidinin biyosentezi için bir öncüdür. Son olarak, arginaz, dokularda mevcut olan arginin seviyelerini düzenleyerek nitrik oksit üretimini modüle eder.

Enzim inhibitörleri veya reseptör antagonistleri olarak kullanım için reaktif olmayan arginin analoglarının sentezi ve değerlendirilmesi, tıbbi kimyasal araştırmaların hızla büyüyen bir alanıdır. Hem NO sentazı hem de arginaz aynı substrat için rekabet ettiğinden, her iki arginin metabolik yolağının karşılıklı uygulama olasılığı araştırılmıştır. Ayrıca, NO sentaz reaksiyonunda bir ara ürün olan N^ω-hidroksi-L-arginin

(L-HO-Arg), bir endojen argininaz inhibitörüdür. Arginaz ve NO sentazı arasındaki karşılıklı uygulama olgusu henüz çok yeni dönemde incelenmiştir. İç anal sfinkterde (IAS), arginazın egzojen uygulamasının NO sentazı aracılı adrenerjik olmayan ve kolinerjik olmayan (NANC) sinir aracılı gevşemeyi azalttığı gösterilmiştir.

Aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, arginaz fazlalığı ayrıca, yakın zamanda mide kanseri, ortotopik karaciğer transplantasyonunu izleyen karaciğer hasarının belirli formları ve pulmoner hipertansiyonu kapsayan bir takım patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yüksek düzeylerde arginaz, IAS'nin NANC aracılı gevşemesinde bozulmaya neden olabilir. Önceki çalışmalar, arginaz ön tedavisinin, öncelikle L-arginin-NO sentazı yolu ile aracılık edilen IAS'ın NANC sinir aracılı gevşemesinde önemli bir baskılanmaya neden olduğunu göstermiştir. NANC gevşemesinde aşırı arginaz ile bozulma, L-arginin tükenmesi ile ilgili olabilir. Ayrıca, baskılanmış gevşeme, L-HO-Arg arginaz inhibitörü tarafından restore edilebilir. Dolayısıyla, arginaz aktivitesinde bir artışla ilişkili bazı hastalıkları olan hastaların arginaz inhibitörleri ile tedaviden istifade edebilmeleri söz konusu olacaktır. Ancak, bir arginaz inhibitörü örneğin L-OH-Arg, ayrıca bir NO sentazı substratı olarak da görev yaptığı için seçici olamaz. Bu nedenle, arginazın patofizyolojideki rolü ve arginaz inhibitörlerinin potansiyel tedavi edici etkileri henüz belirlenmemiştir.

Sıçan karaciğer arginazının X ışını kristal yapısı mevcuttur. Sıçan karaciğer arginazı, her bir alt birimin aktif bölgesinde bir bi-nükleer manganez kümesi içeren bir trimerik metaloenzimdir. Bu bi-nükleer küme, maksimum katalitik aktivite için gereklidir. İnsan arginazı I ve insan arginazı II'nin X ışını kristal yapıları da mevcuttur. Bakınız, örneğin, Di Costanzo ve diğerleri, Proc. Natl. Acad. Sci. (ABD) 102,

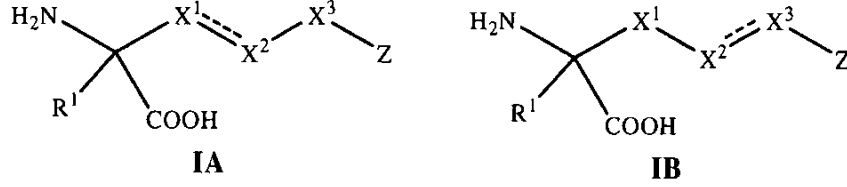
13058 (2005) (X-ray crystal structures of human arginase I);
ve Cama ve diğerleri, Biochemistry 42, 8445 (2003) (X-ray
crystal structures of human arginase II). Benzer şekilde,
5 birkaç yapısal analizler ve modelleme çalışmaları, Şekil 18'de
gösterilen arginaz inhibitör komplekslerinin üç boyutlu
kristal yapıları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bakınız,
örneğin, Cox ve diğerleri, Nat. Struct. Biol. 6, 1043 (1999)
(rat arginase I complexed with 2(S)-amino-6-borono-hexanoic
acid ("ABH")); Kim ve diğerleri, Biochemistry 40, 2678 (2001)
10 (rat arginase I complexed with S-(2-boronoethyl)-L-cysteine
("BEC")); Cox ve diğerleri, Biochemistry 40, 2689 (2001) (rat
arginase I complexed with N^ω-hydroxy-nor-L-arginine ("nor-
NOHA")); DiConstanzo ve diğerleri, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)
102, 13058 (2005) (human arginase I complexed with ABH and
15 BEC); ve Cama ve diğerleri, Biochemistry 42, 8445 (2003) (human
arginase II complexed with BEC).

Arginaz İnhibitörleri

Yukarıda belirtilen modelleme çalışmaları ışığında ve burada
tarif edilen keşiflere dayanarak, Ca pozisyonunda modifiye
20 edilmiş olan, böylece insan arginazları dahil olmak üzere
arginaz I ve arginaz II'ye bağlanan daha önce bilinmeyen
moleküler varlıklar üreten yeni α -amino asit arginaz
inhibitörleri burada sunulmaktadır. Mevcut buluşun C α -R¹
grupları, ana bileşiklerin C α -H gruplarının, yani ABH, BEC ve
25 nor-NOHA'nın yerini alır, bunlar, Şekil 18'de gösterilmiştir.
R¹ gruplarının ilavesinin, parazitik arginaz, bakteriyel
arginaz ve arginazlar I ve II'nin dış aktif bölgedeki yarılma
ve dış aktif bölge yarılmalarını çevreleyen bölgedeki hedefe
bağlanma etkileşimlerine yönelik olarak seçilebileceği takdir
30 edilmelidir. Teori ile sınırlanmak istemeksizin, mevcut buluş
sahipleri, bu R¹-ornatılmış bileşiklerin, hedef protein(ler)
ile yüksek etkileşimleri olduğunu, bunun, önceki teknikteki
bileşiklere göre yüksek kuvvetler veya seçiciliklere (veya her

ikisi de) neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Mevcut buluş bu yüzden, kısmen, Formül IA veya Formül IB bileşiklerine yöneliktir:

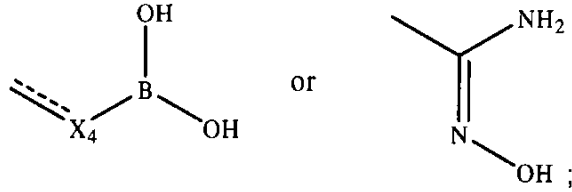


5 veya stereoizomerleri (özellikle amino asidin L stereoizomerleri), lakton ön ilaçları veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları;

burada:

bahsedilen kesikli çizgi bir opsiyonel çift bağı temsil eder;

10 Z şudur:



X¹, -(CH₂)-'dir veya bahsedilen çift bağı, X¹ ve X² arasında mevcut ise, X¹, -(CH)-'dir;

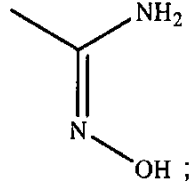
X², -(CH₂)- veya -(NR²)-'dir, veya bahsedilen çift bağı, X¹ ve X² arasında veya X² ve X³ arasında mevcut olduğunda, X², -(CH)- veya N'dir;

X³, -(CH₂)-, -S-, -O- ve -(NR²)-'den oluşan gruptan seçilen bir heteroatom parçasıdır veya X² ve X³ arasında veya X³ ve X⁴ arasında bir çift bağı bulunduğunda, X³, -(CH)- veya N'dir;

20 X⁴, -(CH₂)-'dir veya X³ ve X⁴ arasında bir çift bağı bulunduğunda, X⁴, -(CH)-'dir ve trans konfigürasyondadır;

X² ve X³'ün en fazla birinin, bahsedilen -(NR²)- veya bahsedilen heteroatom parçası olması koşuluyla;

Z, aşağıdaki olduğunda, X³'ün, -(NR²)- olması koşuluyla,



X^1 , X^2 , X^3 , ve X^4 arasında ikiden fazla çift bağ olmaması ve hiçbir iki çift bağın ortak bir karbon atomunu paylaşmaması koşuluyla;

- 5 R^1 , N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₂-C₂₀)alkenil, (C₂-C₂₀)alkenil, (C₂-C₂₀)alkinil, (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₂₀)alkil, (C₂-C₅₀)heterosikloalkil(C₁-C₅₀)alkil, (C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)ariltiyo(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroariloksi(C₁-C₂₀)alkil, (C₅-C₅₀)arilamino(C₁-C₂₀)alkil, (C₃-C₅₀)heteroarilamino(C₁-C₂₀)alkil, amino(C₁-C₂₀)alkil, -R^x-C(=O)-R_y, -R^x-O-R^z, -R^x-O-R^x-NR³R⁵, -R^x-NR³R⁵, -R^x-O-C(=O)-R_y, (C₁-C₆)alkil-B-(OH)₂ veya -L-Y; veya R^1 ve bahsedilen α -
- 10
- 15 karboksilattır, birlikte alındıklarında, bir lakton oluşturur; her bir R^x, bağımsız olarak (C₁-C₂₀)alkilenildir;

- R^y, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)ariloksi(C₁-C₆)alkil, hidroksil, (C₁-C₆)alkoksi, (C₃-C₈)sikloalkil, N(R³)₂,
- 20 (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; heterosiklil, (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil veya (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₆)alkildir;

- R^z, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₆)alkil, (C₃-C₈)sikloalkil, -R^x-O-(C₁-C₆)alkil, (C₅-C₅₀)aril, (C₃-C₅₀)heteroaril; (C₅-C₅₀)aril(C₁-C₆)alkil veya (C₃-C₅₀)heteroaril(C₁-C₆)alkildir;
- 25

R³, bağımsız olarak, H, (C₁-C₆)alkil veya (C₁-C₆)alkil-N(R⁴)₂'dir;

R⁴, bağımsız olarak, H veya (C₁-C₆)alkildir;

burada:

- 30 bahsedilen kesikli çizgi bir opsiyonel çift bağı temsil

eder;

Z şudur:

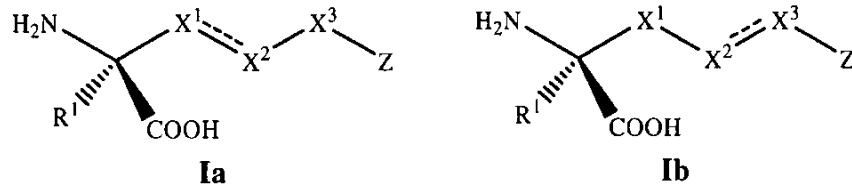
R⁵, -C(=O)-(C₁-C₆)alkil, -C(=O)-(C₅-C₅₀)aril, -SO₂-(C₅-C₅₀)aril, -C(=O)NR³R⁴, -C(=O)-NR⁴(C₅-C₅₀)aril veya -C(=O)-heterosikl'dir; veya R³ ve R⁵ birlikte bir (C₂-C₁₀)heterosikloalkil oluşturur;

L, bir alifatik veya aromatik bağlantıdır;

Y, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gas mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısıdır; ve R², bağımsız olarak, H, metil veya etildir.

Uygun R¹ gruplarının bazı örnekleri, ekli şekillerdeki Şekil 19-24'de sunulmaktadır.

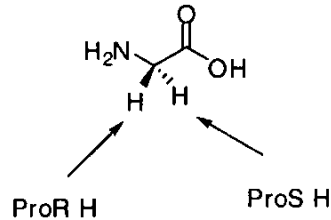
Tercih edilen belirli uygulamalarda, formül IA ve IB bileşikleri,, burada, sırasıyla formül Ia ve Ib bileşikleri olarak tanımlanan bileşiklerin L-stereoizomer formlarıdır (aşağıda gösterilen şekilde):



Mevcut buluş sahipleri tarafından gerçekleştirilen yapısal ve fonksiyonel çalışmalar, her bir amino asidin "L" stereokimyasının (hemen yukarıda tanımlanan şekilde), enzim aktif bölgesinde sıkı bağlanma için gerekli olduğunu; "D" stereoizomerlerinin sıkıca bağlanmadığını veya daha az etkili olduğunu ortaya koymuştur. Alternatif olarak durumda, tercih edilen stereokimya, ABH'de (R)-hidrojenin R¹ tarafından stereospesifik replasmanına benzerdir (bakınız Şekil 18). Elbette, dördüncül Ca'daki iki ornatığın da nispi önceliğine bağlı olarak, bileşik ya R- ya da S-stereokimyasına sahip

olabilir. Tercih edilen bileşiklerde, *S*-stereokimyası genellikle, sadece sınırlı bir durumda, tipik olarak R^1 , daha düşük bir öncelik grubu, örneğin metil, etil, propil, izopropil, butil, *sec*-butil ve *izo*-butil olduğunda meydana gelir. Genellikle *n*-bütilden daha büyük olan gruplar için stereokimya, R' 'dir. Tipik olarak *R*- ve *S*-stereoizomerlerinin inhibe edici aktivitelerini karşılaştırırken, biri diğerinden daha aktif olacak ve bu nedenle tercih edilen stereokimya, molekülün bir arginaz inhibitörü olarak işlev görmesine daha etkili bir şekilde imkan veren form olacaktır. Gerçekten de, yapısal ve fonksiyonel çalışmalar, hemen yukarıda tanımlanan şekilde α C stereokimyasının, enzim aktif bölgesinde sıkı bağlanma için tercih edilirken; karşı konfigürasyona sahip stereoizomerlerin, bu kadar sıkı bağlanmadığını veya daha az etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Alternatif olarak, stereoizomerlerin, aşağıda gösterilen glisinin ProS hidrojeninin, enzim aktif bölgesine uyan bir R^1 yan zinciri ile değiştirildiği şekilde tanımlanabilir. Formül IA ve IB bileşiklerinde, R^1 , glisinin ProR hidrojeninin yerini alır. Cahn-Ingold-Prelog kurallarına göre, stereoizomerler için *R* veya *S* ataması, kiral karbona bağlı atomları temel alan hiyerarşiye bağlıdır. Örneğin, R^1 metil ve $X^1...$, $-(CH_2)_4B(OH)_2$ ise, kiralite *S* olacaktır. Ancak, R^1 metilse ve $X^1...$, $-(CH_2)_2S(CH_2)_2B(OH)_2$ ise, kiralite *R* olacaktır. Ayrıca, R^1 , $(CH_2)OH$ ve $X^1...$, $-(CH_2)_4B(OH)_2$ ise kiralite *R* olacaktır.



Teknikte yetkin bir kişi,, bir amino asidin α -pozisyonundaki böyle R^1 gruplarının sentezinin, ticari olarak temin edilebilir α,α -diornatılmış amino asitlerin eksikliği ile değerlendirilen zor bir sentetik işlem olduğunu takdir edecektir. Bakınız,

örneğin, Vogt ve diğerleri, Org. Biomol. Chem. 5, 406-30 (2007). Burada tartışılan sentetik şemalarda gösterildiği gibi, R¹ ve boroalkil yan zincirlerinin bir veya her ikisinin de alkilasyon reaksiyonları yoluyla uygun şekilde korunan bir amino asit iskelesine yerleştirilmesi gerekmektedir. Esasen, burada tarif edilen kimya, bir amino asit iskelesinde istenen terminal boronik asitlerin üretilmesi için bir krotil grubunun yeni bir hidroborasyon prosesini açıklamaktadır. Bakınız, Yamamoto ve diğerleri, Tetrahedron 60, 10695-700 (2004).

10 R¹ grubunun, bilinen boronik asit ve N-hidroksi guanidin tipi inhibitörlerine ilavesinin, parazitik arginaz, bakteriyel arginaz ve arginazlar I ve II'nin dış aktif bölgedeki yarılma ve dış aktif bölge yarılmalarını çevreleyen bölgedeki hedefe bağlanma etkileşimlerine yönelik olarak seçilebileceği takdir edilmelidir. Bu R¹ ile ornatılmış bileşikler, önceki tekniğe göre daha fazla potansiyel veya seçiciliğe yol açacak olan hedef protein ile daha fazla etkileşime sahip olacaktır. Ayrıca, bu bir amino asidin α -pozisyonundaki bu R¹ gruplarının sentezinin, ticari olarak temin edilebilir α,α -diornatılmış amino asitlerin eksikliği ile değerlendirilen zor bir sentetik işlem olduğu takdir edilecektir. Bakınız, Vogt ve diğerleri, Org. Biomol. Chem. 5, 406-30 (2007).

Aşağıda tartışılan sentetik şemalarda gösterildiği gibi, R¹ ve boroalkil yan zincirlerinin bir veya her ikisinin de alkilasyon reaksiyonları yoluyla uygun şekilde korunan bir amino asit iskelesine yerleştirilmesi gerekmektedir. Esasen, burada tarif edilen kimya, bir amino asit iskelesinde istenen terminal boronik asitlerin üretilmesi için bir krotil grubunun yeni bir hidroborasyon prosesini açıklamaktadır. Bakınız, Yamamoto ve diğerleri, Tetrahedron 60, 10695-700 (2004).

Belirli özel uygulamalarda,

R¹, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₁-C₂₀)alkil, hidroksi(C₂-C₂₀)alkenil,

- (C₂-C₂₀) alkenil, (C₂-C₂₀) alkinil, (C₅-C₅₀) aril, (C₃-C₅₀) heteroaril; (C₅-C₅₀) aril (C₁-C₂₀) alkil, (C₃-C₅₀) heteroaril (C₁-C₂₀) alkil, (C₅-C₅₀) ariloksi (C₁-C₂₀) alkil, (C₃-C₅₀) heteroariloksi (C₁-C₂₀) alkil, (C₅-C₅₀) arilami no (C₁-C₂₀) alkil,
- 5 heteroarilamino (C₁-C₂₀) alkil, amino (C₁-C₂₀) alkil, -R^x-C(=O)-R^y, -R^x-C(=O)-O-R^y, -R^x-O-R^z, -R^x-O-R^x-NR³R⁵ veya -L-Y' dir; veya R¹ ve bahsedilen α-karboksilat, birlikte alındıklarında, 4 ila 7 halka atomuna sahip bir lakton oluşturur; her bir R^x, bağımsız olarak (C₁-C₆) alkilenildir;
- 10 R^y, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan (C₁-C₆) alkil, (C₃-C₈) sikloalkil, N(R³)₂, (C₅-C₅₀) aril, (C₃-C₅₀) heteroaril; (C₅-C₅₀) aril (C₁-C₆) alkil veya (C₃-C₅₀) heteroaril (C₁-C₆) alkildir;
- R^z, N, O, ve S'den seçilen en az bir heteroatoma sahip olan
- 15 (C₁-C₆) alkil, (C₃-C₈) sikloalkil, (C₅-C₅₀) aril, (C₃-C₅₀) heteroaril; (C₅-C₅₀) aril (C₁-C₆) alkil veya (C₃-C₅₀) heteroaril (C₁-C₆) alkildir;
- R³, bağımsız olarak, H veya (C₁-C₆) alkildir;
- L, bir alifatik veya aromatik bağlantıdır;
- 20 Y, gama ışın yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor madde ve gas mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir
- 25 parçasının kalıntısıdır.
- Belirli başka uygulamalarda,
- R¹, (C₁-C₂₀) alkil, hidroksi (C₁-C₂₀) alkil, (C₂-C₂₀) alkenil, (C₅-C₅₀) aril, (C₅-C₅₀) aril (C₁-C₂₀) alkil, (C₃-C₅₀) heteroaril (C₁-C₂₀) alkil, (C₅-C₅₀) ariloksi (C₁-C₂₀) alkil, amino (C₁-C₂₀) alkil, -
- 30 R^x-C(=O)-R^y, -R^x-C(=O)-O-R^y, -R^x-O-R^z, -R^x-O-R^x-NR³R⁵, -R^x-NR³R⁵, -R^x-O-C(=O)-R^y, (C₁-C₆) alkil-B-(OH)₂ veya -L-Y' dir; veya R¹ ve bahsedilen α-karboksilat, birlikte alındıklarında, 4 ila 7 halka atomuna sahip bir lakton oluşturur.

Yukarıdaki R^1 grupları, ornatılmamış veya burada yukarıda tanımlanan şekilde bir veya daha fazla R^a grubu ile ornatılmış olabilir (örneğin, bir veya daha fazla hidrojen atomu, bir R^a grubunun yerine konulmuş olabilir).

5 Daha başka belirli uygulamalarda,
 R^* , (C_1-C_6) alkilenildir.

Daha da başka belirli uygulamalarda,
 R^y , hidroksil, (C_1-C_6) alkoksi, $N(R^3)_2$ veya heterosiklilidir.

Daha da başka belirli uygulamalarda,
10 R^z , $-R^*-O-(C_1-C_6)$ alkildir.
Daha da başka belirli uygulamalarda,
 R^4 , bağımsız olarak, H veya (C_1-C_4) alkildir;

Daha da başka belirli uygulamalarda,
 R^5 , $-C(=O)-(C_1-C_6)$ alkil, $-C(=O)-(C_5-C_{10})$ aril, $-SO_2-(C_5-C_{10})$ aril,
15 $-C(=O)NR^3R^4$, $-C(=O)-NR^4(C_5-C_{10})$ aril veya $-C(=O)$ -heterosiklilidir.

Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, R^1 , x' 'in, 1 ila 3 arasında bir tam sayı, tercihen 1 olduğu, α -karbon atomuna bitişik olan tercihen bir $-(CH_2)_x-$ grubu ihtiva eder, böylece, amino asit
20 stereomerkezinin hemen bitişğinde önemli bir sterik kütle bulunmamaktadır.

Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, R^1 , bir hidroksi (C_1-C_{20}) alkil, tercihen hidroksi (C_1-C_6) alkil, daha tercihen hidroksi (C_1-C_4) alkildir.

25 Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, R^1 , bir hidroksi (C_2-C_{20}) alkenil, tercihen hidroksi (C_2-C_6) alkenil, daha tercihen hidroksi (C_2-C_4) alkenildir.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, mevcut buluşun
30 bileşikleri aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

2-Amino-2-benzil-6-boroheksanoik asit;

2-allil-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-2-(4-borobutil)süksinik asit;
 2-Amino-6-(boro-2-(3-fenoksipropil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(4-fenilbutil)heksanoik asit;
 5 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-klorofenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-metoksifenoksi)propil)heksanoik
 asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-florofenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-nitrofenoksi)propil)heksanoik asit;
 10 2-Amino-2-(3-(benzo[d][1,3]dioksol-5-iloksi)propil)-6-
 boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-
 (triflorometil)fenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(3-metoksifenoksi)propil)heksanoik
 15 asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(3-fenoksifenoksi)propil)heksanoik
 asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(3-izopropilfenoksi)propil)heksanoik
 asit;
 20 2-Amino-2-(3-(bifenil-4-iloksi)propil)-6-boroheksanoik
 asit;
 2-Amino-2-(3-(bifenil-3-iloksi)propil)-6-boroheksanoik
 asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(3-
 25 (triflorometil)fenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-
 (triflorometiltiyo)fenoksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(2,6-diflorofenoksi)propil)heksanoik
 asit;
 30 2-Amino-6-boro-2-(3-(o-toliloksi)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(p-toliloksi)propil)heksanoik asit;

4-(4-Amino-8-boro-4 karboksioktiloksi)benzoik asit;
 2-Amino-2-(3-(4-aminofenoksipropil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-(boro-2-(piridin-3-ilmetil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(benziloksietil)-6-boroheksanoik asit;
 5 2-Amino-6-boro-2-(2-metoksietil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(p-tolilyoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-klorofenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-5-
 iloksi)etilheksanoik asit;
 10 2-Amino-6-boro-2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-2-
 il)metil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-metoksifenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-nitrofenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(3-
 15 (morfolinosülfonil)fenoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(3-aminofenoksi)etil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-hidroksipropil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(4-borobutil)heks-4-enoik asit;
 20 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-metilheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-izobutilheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 (R) -2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 25 (S) -2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(benziloksi)-2-oksoetil)-6-boroheksanoik
 asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-metoksi-2-oksoetil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(siyanometil)heksanoik asit;
 30 2-Amino-6-boro-2-(2-oksobutil)heksanoik asit;

2-Amino-6-boro-2-(2-okso-2-feniletıl)heksanoik asit;
 2-Amino-2-(2-(2-aminoetoksi)etil)-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(piperidin-4-il)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 5 2,6-diamino-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-(4-siyanobenzamid)etoksi)etil)heksanoik asit;
 2-(2-(2-asetamidoetoksi)etil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 10 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-(3-(3-metoksifenil)ureido)etoksi)etil)heksanoik asit;
 2-(3-(1-asetilpiperidin-4-il)propil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(1-(3-metoksifenilkarbamoil)piperidin-4-il)propil)heksanoik asit;
 15 2-(3-(4-asetilpiperazin-1-il)propil)-2-amino-6-boroheksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-(4-siyanobenzoil)piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 20 2-Amino-6-boro-2-(3-(4-(3-metoksifenilkarbamoil)piperazin-1-il)propil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(4-(4-metilfenilsülfonamido)butil)heksanoik asit;
 2-Amino-6-boro-2-(4-(3,5-diflorobenzamido)butil)heksanoik asit;
 25 2-Amino-6-(benziloksikarbonilamino)-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 6-asetamido-2-amino-2-(4-borobutil)heksanoik asit;
 2-amino-6-boro-2-(4-(3-(3-metoksifenil)ureido)butil)heksanoik asit;
 30 2-Amino-4-(2-hidroksiguanidino)-2-metilbutanoik asit;
 ve

bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları. Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların örnekleri arasında hidroklorik ve frifloroasetik asit eklenti tuzları bulunur.

Yukarıdaki bileşiklerin L-stereoizomerleri, mevcut buluşun
5 tercih edilen uygulamalarıdır. Daha özel olarak, mevcut buluşun tercih edilen uygulamaları, benzer (S)-ABH veya (S)-norNOHA (bakınız Şekil 18) bileşiklerini kapsar, burada (R)-protonu, stereospesifik şekilde bir R¹ grubu ile burada tarif edilen şekilde değiştirilmiştir. Bu spesifik türevler,
10 inhibisyon veya argininaz için en yüksek potansiyele sahiptir (daha düşük K_i değerleri, bakınız aşağıda Örnek 69). Her iki enantiyomerin arginazın kristal yapısına moleküler yerleştirilmesi, (R)-H grubunun stereospesifik replasmanının, borobütil yan zincirinin, enzimin aktif bölgesindeki
15 dimanganez iyonlarının yanına önemli aktif bölge etkileşimlerini aksatmadan bağlanabileceği bir bileşiğe yol açtığını göstermiştir. Ancak, (R)-H grubunun stereospesifik replasmanının ürünleri, α-karbon üzerindeki dört ornatığın önceliklendirme konvansiyonuna bağlı olarak ya R- ya da S-
20 stereokimyasal konfigürasyonuna sahip olduğu şekilde tarif edilebilir. Bir örnek olarak, bileşik **1ao**'nun tercih edilen uygulaması (bakınız Örnek 41, aşağıda), en düşük önceliğe sahip olan metil grubu nedeniyle bir S-ürünüdür. Diğer taraftan, bileşik **Id**'nin (bakınız Örnek 4, aşağıda) tercih edilen
25 uygulamasına göre, fenoksipropil yan zincirinin α karbonu üzerindeki boronobütil yan zincirinden daha yüksek önceliği nedeniyle bir R ürünüdür.

Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen verilere ek olarak, tekli **1ar** ve **1as** enantiyomerleri için (bakınız örnekler
30 44, 45 ve 69, aşağıda) laboratuvar verileri stereokimyanın önemini göstermektedir. **1ar** ve **1as** bileşiklerinin sentezindeki bir rasemik ara ürün, kiral kromatografi ile tekli enantiyomerik 47a ve 47b bileşikleri halinde çözülmüştür. Daha

sonra çıkan pik, mutlak stereokimyanın kanıtlandığı, emsal olan literatüre dayanan bileşik için R-konfigürasyonu atanmıştır. Bakınız, Lee ve diğerleri, Org Lett. 7, 1557-60 (2005); Jew et al., Agnew. Chem. Int. Ed. 43, 2382-85 (2004).

- 5 Tekli enantiyomerik **47a** ve **47b** bileşiklerinin her biri, sırasıyla nihai tekli enantiyomerik **1ar** ve **1as** bileşiklerine belirsiz kimya ile dönüştürülmüştür. Nihai bileşikler **1ar** ve **1as** arginaz inhibisyon için test edilmiştir. Önerilen R-konfigürasyonuna sahip enantiyomer, bileşik **1ar**, bir arginaz
10 inhibitörü olarak bileşik **1as** ile karşılaştırıldığında iki şiddetiyle en yüksek etkiye sahip olmuştur. Bu biyolojik veriler, tercih edilen uygulamalar için moleküler yerleştirme ile tutarlı olmuştur.

Belirli açıklamalarda, X^2 , -S- veya -O-'dur.

- 15 Belirli açıklamalarda, X^2 , -S-'dir.

Belirli açıklamalarda, X^2 , -O-'dur.

Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, X^2 , -(NR²)-'dir.

- Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli
20 uygulamalarında, R³ metildir.

Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, R³ etildir.

Arginaz İnhibitörlerinin Ön İlaçları

- Mevcut buluşun bileşiklerinin tercih edilen belirli
25 uygulamalarında, R¹ ve α -karboksilat, birlikte alındıklarında, 4 ila 7 halka atomuna sahip bir lakton, tercihen bir 4- ila 7-üyelili halka laktonu oluşturur. Lakton, arginaz inhibitörünün aktif formunu serbest bırakmak için in vivo hidrolize olacaktır. Örneğin, HMG-CoA redüktaz inhibitörü lovastatin,
30 farmakolojik olarak aktif hidroksi asidi oluşturmak üzere gastrik pH ve sıcaklıkta (yaklaşık 1 saatlik yarılanma) hidrolize uğrayan 6 üyelili bir halka laktonu içerir. Bakınız,

örneğin, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology*, Testa ve Mayer, Eds. Wiley Interscience (2003). Dolayısıyla, bir lakton formu, esas olarak, buluşun bir bileşiğinin bir ön ilaç şeklidir.

- 5 Mevcut buluşun bileşiklerinin belirli uygulamalarında, R^1 , bir hidroksialkenil olabilir ve α -karboksilat ile birlikte, bir siklik lakton, tercihen 6- ve 7-üyelî halkaları oluşturabilir ve çift bağ aşağıda Şekil 1-2'de gösterildiği gibi bir aromatik halkanın parçası olabilir. Aromatik halka, başkaca şekilde ornatılmamış ($M = H$) olabilir veya bu, laktonun ester bağlantısının *in vivo* hidrolizi için stabilitesini değiştirmek amacıyla elektron verici gruplarla, örneğin $-NH_2$ veya $-CH_3$ ile veya elektron çekici gruplar, örneğin $-NO_2$ veya $-Cl$ ile ornatılmış olabilir. Bu ornatım aromatik halka üzerinde herhangi bir pozisyonda yapılabilir; fenolik oksijene göre *orto* veya *para* konumlarındaki ornatımlar, bazı M gruplarında (örneğin, $-NH_2$ veya $-NO_2$) doğrudan rezonans etkilerine imkan verir. 6 üyelî halka durumunda, $M = H$ ile, bisiklik halka sisteminin iskeleti dihidrokümarininkidir. Ornatılmamış dihidrokümarin, midede 37 °C'de yaklaşık 1'lik bir yarılanma ömrüne sahip olmuştur, dolayısıyla, dihidrokümarinin *in vivo* hidrolizi, arginaz inhibitörünün aktif formunu terapötik olarak alakalı bir zaman çizelgesinde salımlayacaktır. 3-ornatılmış ve 3,3-diornatılmış dihidrokümarin türevleri, konvansiyonel tekniklerle, örneğin Murakata ve diğerleri, Chem. Pharm. Bull 47, 1380-83 (1999) yayınında açıklanan tekniklerle hazırlanabilir. Siklik lakton ön ilaçları, ayrıca US Pat. No. 3,161,655 (Aralık 15, 1964) yayınında, örneğin Örnek 11'de tarif edilen genel sentezlere uygun şekilde de hazırlanabilir.

Arginaz İnhibitörlerinin Farmasötik Bileşimleri

Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bileşimlere yöneliktir:

en az bir formül IA veya Formül IB bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu; ve bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı.

5 Başka uygulamalarda, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimlere yöneliktir:

en az bir formül IA veya Formül IB bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu; ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı.

10 Genel olarak, bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu etkili bir miktarda bulunacaktır. Genellikle, bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına dayalı olarak, ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila ağırlıkça yaklaşık %90 arasında bir düzeyde mevcut olacaktır. Tercihen, bileşik veya
15 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre ağırlıkça en az yaklaşık %1'lik bir düzeyde mevcut olacaktır. Daha tercihen, bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre en az yaklaşık %5'lik bir
20 düzeyde mevcut olacaktır. Daha da tercihen, bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik bileşimin toplam ağırlığına göre en az yaklaşık %10'luk bir düzeyde mevcut olacaktır. Bilhassa tercihen, bileşik veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, farmasötik
25 bileşimin toplam ağırlığına göre en az yaklaşık %25'lik bir düzeyde mevcut olacaktır.

30 Mevcut buluşun uygulamaları ayrıca, bir arginaz inhibitörünün başka bir ilaçla birlikte uygulanmasını içeren kombinasyon terapilerini de içerir. Daha özel olarak, "kombinasyon terapisi" terimi, mevcut beyanda tarif edilen bir terapötik şart veya bozukluğu tedavi etmek için iki veya daha fazla terapötik madde veya bileşiğin uygulanması anlamına gelir. Bu tarz uygulama, her tür terapötik maddenin andaş veya eşzamanlı

bir şekilde kullanımını içerir. Bu uygulama her bir terapötik ajan tipinin aynı birim dozaj formunda veya ayrı birleşik dozaj formlarında kullanılmasını içerir. Her iki durumda da, tedavi rejimi, ilaç kombinasyonunun burada tarif edilen koşulları veya rahatsızlıkların tedavisinde faydalı etkilerini sağlayacaktır.

Buna uygun olarak, belirli uygulamalarda, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bileşimlere yöneliktir:

bir formül IA veya formül IB bileşiğini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşim; bir fosfodiesteraz-1 (PDE1) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-2 (PDE2) inhibitörü, bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörü veya PDE1, PDE2, PDE5'i inhibe eden bir spesifik olmayan PDE inhibitörü, veya bunların bir kombinasyonu; ve opsiyonel farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde.

Mevcut buluşun arginaz inhibitörleri, PDE5 inhibitörlerine cevap vermeyen hastaların tedavisinde faydalıdır, çünkü arginaz, cinsel uyarılma için gereken genital düz kas dokusunun NO-bağımlı gevşemesine yol açan yolağın erken bir aşamasında devreye girer.

Uygun fosfodiesteraz-1 (PDE1) inhibitörleri, 5E3623 (Eisai'den temin edilebilir), BAY 383045 (Bayer'den temin edilebilir), HFV 1017 (7-benzensülfonilamino-3a-etil-1,2,3,3a,10,11b-heksahidro-11H-5a,11a-diaza- benzo[cd]floranten-5-karboksilik asit etil ester 2,3-dihidroksi-süksinat, Daiichi Fine Chemical'den temin edilebilir), KF 19514 (5-fenil-3-(3-piridil) metil-3H-imidazo[4,5-c][1,8] naftiridin-4(5H)-on Kyowa Hakko'dan temin edilebilir) ve SCH 51866 ((cis-5,6a,7,8,9,9a-heksahidro-2-[4-(triflorometil)fenilmetil]-5-metil-siklopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin- 4(3H)-on)'u, Schering-Plough'tan temin edilebilir) içerir.

Uygun fosfodiesteraz-2 (PDE2) inhibitörleri arasında, BAY

607550 (2-(3,4-Dimetoksi-benzil)-7-[1-(1-hidroksi-etil)-4-fenil-butyl]-5-metil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on, Bayer'den temin edilebilir) bulunur.

5 Uygun fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörleri arasında, sildenafil (Viagra™ ticari adı altında satılır), vardenafil (Levitra™ ticari adı altında satılır), tadalafil (Cialis™ ticari adı altında satılır), mirotnafil, udenafil, avanafil, dasantafil, NM 702 (4-bromo-6-[3-(4-kloro-fenil)-propoksi]-5-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-piridazin-3-on hidroklorür, 10 Nissan Chemical Industries'den temin edilebilir), SLx-2101 (Surface Logix'den temin edilebilir) ve UK 369003 (Pfizer'den temin edilebilir) bulunur.

15 PDE1, PDE2, PDE5'ini inhibe eden uygun spesifik olmayan PDE inhibitörleri veya bunların bir kombinasyonu, amleksanoks, kafein sitrat, doksofillin, levosimendan, mopidamol, pentoksifillin, pemobendan, propentofillin, vesnarinon, ve ibudilastı içerir.

20 Bu tür bileşimler,örneğin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17'nci Baskı, Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) yayınında tarif edilen kabul edilebilir farmasötik prosedürlere uygun olarak hazırlanır. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, formülasyondaki diğer bileşenlerle uyumlu ve biyolojik olarak kabul edilebilir olanlardır.

25 Belirli uygulamalarda, mevcut buluşun bileşikleri oral olarak veya parenteral olarak, düz veya konvansiyonel farmasötik taşıyıcılar ile kombinasyon halinde verilebilir. Uygulanabilir katı taşıyıcılar arasında, tatlandırıcı maddeler, kayganlaştırıcılar, çözündürücüler, askıda tutma ajanları, 30 dolgu maddeleri, kaydırıcılar, sıkıştırma aids, bağlayıcılar veya tablet dağıtıcı maddeler veya bir kapsülleme maddesi olarak da işlevi olabilecek bir veya daha fazla madde bulunur. Tozlarda, taşıyıcı, ince bölünmüş etken bileşenle karışım

halinde olan ince bölünmüş bir katıdır. Tabletlerde, aktif madde gerekli sıkıştırma özelliklerine sahip bir taşıyıcı ile uygun oranlarda karıştırılır ve istenen şekil ve boyutta sıkıştırılır. Tozlar ve tabletler tercihen %99'a kadar aktif bileşen içerir. Uygun katı taşıyıcılar arasında, örneğin, kalsiyum fosfat, magnezyum stearat, talk, şekerler, laktoz, dekstrin, nişasta, jelatin, selüloz, metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polivinilpirrolidin, düşük eriyici mumlar ve iyon değişim reçineleri bulunur.

10 Çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar, şuruplar ve iksirlerin hazırlanmasında sıvı taşıyıcılar kullanılabilir. Mevcut buluşun aktif bileşeni, su, organik bir çözücü, her ikisinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir yağların veya yağların bir karışımı gibi farmasötik olarak kabul edilebilir
15 bir sıvı taşıyıcı içinde çözünebilir veya askıya alınabilir. Sıvı taşıyıcı, örneğin çözündürücüler, emülsifiyerler, tampon maddeleri, koruyucular, tatlandırıcılar, tatlandırıcı maddeler, askıda tutma ajanları, koyulaştırıcı maddeler, renkler, viskozite düzenleyiciler, dengeleyiciler veya ozmo-
20 düzenleyiciler gibi başka uygun farmasötik katkı maddeleri içerebilir. Oral ve parenteral uygulama için uygun sıvı taşıyıcı örnekleri arasında, su (özellikle yukarıdaki gibi katkı maddeleri, örneğin, selüloz türevleri, tercihen sodyum karboksimetil selüloz çözeltisi içeren), alkoller (monohidrik
25 alkoller ve polihidrik alkoller, örneğin, glikoller dahil) ve türevleri ve yağlar (örneğin, ayrılmış hindistancevizi yağı ve yer fıstığı yağı) bulunur. Parenteral uygulama için taşıyıcı ayrıca etil oleat ve izopropil miristat gibi yağlı bir ester olabilir. Steril sıvı taşıyıcılar, parenteral uygulama için
30 steril sıvı form bileşimlerinde kullanılır.

Steril çözeltiler veya süspansiyonlar olan sıvı farmasötik bileşimler, örneğin, intramüsküler, intraperitoneal veya subkütan enjeksiyonla uygulanabilir. Steril solüsyonlar

intravenöz olarak da uygulanabilir. Oral uygulama, sıvı veya katı bileşim formu olabilir.

5 Tercihen, farmasötik bileşim, birim dozaj formunda, örneğin, tabletler, kapsüller, tozlar, çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar, granüller veya süpozituarlar halindedir. Bu tür formda, bileşim, etken maddenin uygun miktarlarını içeren birim doza bölünmüştür; birim dozaj formlar, paketlenmiş bileşimler, örneğin, ambalajlı tozlar, viyaller, ampüller, önceden doldurulmuş enjektörler veya sıvıları içeren tek 10 dozluk paketler olabilir. Birim dozaj formu, örneğin, kendisi bir kapsül veya tablet halinde olabilir veya bu tür herhangi bir bileşimin uygun sayıdaki ambalajlı halinde olabilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, mevcut buluşta yararlı bileşikler, bir memeliye, memelilerde bulunan diğer 15 tıbbi durumları tedavi etmek için kullanılan maddeler gibi bir veya daha fazla başka farmasötik aktif madde ile birlikte verilebilir. Bu gibi kombinasyon terapileri için faydalı bu tür farmasötik aktif maddelerin örnekleri arasında, ağrı kesici ajanlar, anti anjiyogenik maddeler, anti-neoplastik maddeler, anti-diyabetik maddeler, anti-enfektif maddeler veya 20 gastrointestinal maddeler veya bunların kombinasyonları bulunur.

Bir veya daha fazla diğer farmasötik aktif madde, mevcut buluşun bir veya daha fazla bileşiği ile terapötik olarak 25 etkili bir miktarda eş zamanlı olarak (örneğin, bir farmasötik bileşimde aynı anda tek tek veya birlikte) veya ardıl olarak uygulanabilir.

Uygulama yolu, buluşun aktif bileşiğini uygun veya istenen etki alanına etkili bir şekilde taşıyan herhangi bir yol, 30 örneğin oral, nazal, pulmoner, transdermal, örneğin pasif veya iyontoforetik aktarım veya parenteral yol, örneğin, rektal, depo, subkütan, intravenöz, intraüretral, intramüsküler, intranazal, oftalmik çözelti veya bir merhem olabilir. Ayrıca,

formül Ia veya formül Ib bileşiğinin diğer aktif bileşim maddeleri ile birlikte verilmesi eş zamanlı veya eş zamanlı olabilir.

5 Kolay şekilde verilmeleri ve dozajın homojenliği için bileşimlerin dozaj birim formunda formüle edilmesi özellikle avantajlıdır. Burada kullanıldığı şekliyle dozaj birim formu, tedavi edilecek olan hasta için birim dozajlar halinde uygun fiziksel olarak ayrı birimleri belirtir; her birim, gerekli farmasötik taşıyıcı ile birlikte istenen terapötik etkiyi 10 sağlamak için hesaplanan önceden belirlenmiş bir miktarda peptid içerir. Buluşa ait dozaj birim formları için tarifname, doğrudan aktif bileşiğin özgün özellikleri ve elde edilecek belirli terapötik etkiye ve hastaların tedavisi için böyle bir etken bileşiğin bileşiminin tekniğindeki kalıtımla kazanılan 15 sınırlamalara göre belirlenir.

Farmasötik bileşimler, uygulama talimatlarıyla birlikte bir kap, paket veya dağıtıcıya dahil edilebilir.

Tipik olarak, bir hayvana, tercihen bir insana verilebilecek mevcut buluşun bileşiklerinin dozajı, hayvanın vücut 20 ağırlığının kilogramı başına 1 mikrogram ile yaklaşık 100 miligram arasında değişen miktar aralığındadır. Uygulanan kesin dozaj, herhangi bir sayıda faktöre bağlı olarak değişecektir, bunlar arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, tedavi edilen hayvanın türü ve bozukluğun türü, 25 hayvanın yaşı ve uygulama yolu bulunur. Tercihen, bileşiğin dozu, hayvanın vücut ağırlığının kilogramı başına yaklaşık 10 mikrogram ile yaklaşık 10 miligram arasında değişecektir. Daha tercihen, dozaj hayvanın vücut ağırlığının kilogramı başına yaklaşık 100 mikrogram ile yaklaşık 5 miligram arasında 30 değişecektir.

Tipik olarak, mevcut buluşun bileşikleri bir hayvana, günde birkaç kez olarak sıklıkla uygulanabilir veya bunlar, daha az sıklıkta, örneğin günde bir kez, haftada bir kez, iki haftada

bir, ayda bir olarak veya hatta daha az sıklıkta, örneğin birkaç ayda bir veya hatta yılda bir kez veya daha az sıklıkta uygulanabilir. Dozun sıklığı, uzman kişi tarafından kolayca görülecektir ve herhangi bir sayıda faktöre bağlı olacaktır, bunlar arasında, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, tedavi edilen rahatsızlığın tipi ve ciddiyeti, hayvanın türü veya yaşı ve benzeri bulunur.

Arginaz İnhibitörlerinin Tanısal Kullanımları

Diyagnostik medikal görüntüleme modern sağlık bakımının kritik bir unsuru haline gelmiştir. Ultrason, radyonüklid, X ışını ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri hastalığın tanısını kolaylaştırır. Diyagnostik farmasötikler, genellikle kontrast maddeleri olarak adlandırılmakta olup, bir hastaya, bir terapötik arginaz inhibitörleri yerine uygulanabilir veya bunlar, görüntüleme tekniğinin kullanılabilirliğini arttırmak amacıyla bir terapötik madde ile eş zamanlı olarak bir hastaya uygulanabilir. Bu tür görüntüleme ajanları, enerjiyi veya enerjinin dokularla etkileşime girme şeklini değiştirerek etki eder. Tanısal medikal görüntüleme, vücutta seçici olarak bağlanma veya lokalizasyonda, çoğunlukla, tanısal olarak ilgi duyulan görüntünün çözülmesinde yardımcı olan, hedeflenen kontrast maddelerini kullanır.

Hedeflenen diyagnostik görüntüleme kontrast maddeleri genellikle, izlenebilir bir görüntüleme parçası ile etiketlenmiş bir hedefleme parçasından oluşur. Böyle izlenebilir görüntüleme parçaları, floresan etiketlerini içerir; radyo-opak boyalar (örneğin, iodinize aromatikler), radyoaktif elementler, örneğin ^3H , ^{18}F , ^{125}I , ^{129}I ; veya tanısal olarak yararlı şelatlı radyoaktif veya paramanyetik metaller, örneğin Gd(III), Mn(II), Tc-99m, Re-186, Re-188, In-111 veya Ga-67. Mevcut buluşun yararlı tanısal görüntüleme maddelerinin örnekleri arasında, formüller IA, IB, Ia ve Ib'ye uygun bileşikler kapsar, burada R¹ grubunun en az bir hidrojen

atomu, önceki görüntüleme parçalarından biri ile ikame edilmiştir.

Hedefleme parçası; etiketi, örneğin MRI, US, CT veya radyonüklid görüntüleme ile tespit edilen teşhis konusu
5 bölgeye taşır (SPECT ve PET dahil). Formül IA veya Formül IB bileşiklerinin tercih edilen belirli uygulamalarında, Y, bir gama ışını yayan radyoizotop, bir pozitron yayan radyoizotop, bir manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, bir X ışını kontrast maddesi veya bir ultrason kontrast maddesinden oluşan
10 gruptan seçilen bir görüntülenebilir parçanın kalıntısıdır.

Görüntülenebilir bir parçaya böyle bir uygun konjuge edilmiş arginaz inhibitörü kullanılarak, endojen arginaz etkinliği, bir hastanın vücudunda gerçek zamanlı olarak görsel şekilde gözlemlenebilir. Etkili olması için görüntülenebilir parça,
15 türevlendirilmiş arginaz inhibitörünün substratına bağlanmasına önemli ölçüde engel olmamalıdır. Örneğin, arginaz inhibitörü görüntülenebilir parçası konjüгатı, genel olarak veya yaklaşık 1000 nM'den daha azlık bir K_i 'ye sahip olabilir.

Formül IA veya formül IB bileşiklerinin tercih edilen belirli
20 uygulamalarında, R^1 , bunun floresan etiketli bir türevidir.

Mevcut buluşun belirli uygulamalarında, bir spektroskopik inceleme, örneğin bir floresan parçası veya bir NMR veya MRI duyarlı parça veya kompleks, probun protein yüzeyi ile olumsuz etkileşimler yapmaması için yeterince uzun bir esnek bağlayıcı
25 vasıtasıyla R^1 grubu olarak kovalent olarak bağlanır. Böyle spektroskopik inceleme, belirli hastalık hallerinde, örneğin, astım (hava yolu arginazının aşırı ekspresyonu), kanser (bazı meme kanserlerinde, kolon kanserlerinde ve benzerlerinde arginazın aşırı ekspresyonu) veya belirli dahili bakteriyel
30 enfeksiyonlarında (örneğin, *H. Pylori* insan mide ülserlerinde bağışıklık tepkisinden kaçınmak için bakteri arginazını aşırı eksprese eder) gözlemlenen şekilde arginaz aşırı ekspresyonunun invaziv olmayan şekilde belirlenmesi için

yararlı bir tanısal araç olacaktır.

Diğer görünümelerde, mevcut buluş, bir hastadaki arginaz aşırı ekspresyonunu teşhis etmede kullanım amaçlı yenilikçi bileşik veya bileşime yöneliktir, burada bahsedilen yöntem şu adımı içerir:

bahsedilen bir hastaya bir tanısal olarak etkili miktarda mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanması;

burada R^1 , $-L-Y'$ 'dir ve burada Y, bir gama ışını yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan maddesi, kromofor maddesi ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçadır; ve söz konusu hastanın görüntülenmesi.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, arginaz aşırı ekspresyonu, astım, kanser, bakteriyel enfeksiyonlar, veya bunların kombinasyonları ile ilişkilidir.

Başka açıklamalarda, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren bir hastada arginaz aşırı ekspresyonunu teşhis etme yöntemlerine yöneliktir:

bahsedilen bir hastaya bir tanısal olarak etkili miktarda mevcut buluşun bir bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanması;

burada Y, görüntülenebilir bir parçadır; ve bahsedilen hastanın görüntülenmesi.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, arginaz aşırı ekspresyonu, astım, kanser, bakteriyel enfeksiyonlar, veya bunların kombinasyonları ile ilişkilidir.

Belirli açıklamalarda, mevcut buluş, bir hastanın radyogörüntülenmesine yönelik olup, aşağıdaki adımları içerir: bahsedilen bir hastaya etkili bir miktarda mevcut

buluşun bir bileşiğinin uygulanması;

burada Y, görüntülenebilir bir parçadır; ve

bir radyo görüntüleme cihazı kullanarak söz konusu hastanın taranması.

5 Ayrıca, aşağıdaki adımları içeren arginazın önlenmesi için yöntemler açıklanmaktadır:

10 bahsedilen arginazın bir buluşa ait bileşik veya bunun bir tuzu ile temas ettirilmesi. Belirli uygulamalarda, arginaz, maya, bakteriyel, parazitik veya memeli türündendir. Belirli başka uygulamalarda, memeli arginazı, bir insan tip I arginazı veya bir insan tip II arginazıdır (örneğin, insan penil arginazı).

Belirli görünümelerde, mevcut buluş, aşağıdakileri içeren tanısal bileşimlere yöneliktir:

15 bileşiğin veya buluşun bileşiminin tanısal olarak etkili bir miktarı;

burada R^1 -L-Y'dir ve burada Y, gama ışını yayan izotop, pozitron yayan radyoizotop, X ışını kontrast maddesi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi, spin rezonans 20 eksitasyon maddesi, ultrason kontrast maddesi, floresan madde, kromofor maddesi ve gaz mikrokabarcık üreteç maddesinden oluşan gruptan seçilen görüntülenebilir bir parçasının kalıntısıdır.

Arginaz İnhibitörlerinin Terapötik Kullanımları

25 Mevcut buluş, arginazın enzimatik aktivitesini inhibe eden bileşiklerin keşfine dayalıdır. Daha önce bu enzimi inhibe ettiği bilinmeyen (ve daha önce herhangi bir kullanımı olduğu bilinmeyen) bu bileşikler tıpta ve araştırmada çeşitli uygulamalar için faydalıdır.

30 Mevcut buluşun bileşikleri, bileşimleri ve yöntemleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, memeli (örneğin, insan), maya ve bakteri (örneğin *H. pylori*) arginazı dahil olmak üzere,

arginaz etkinliğini inhibe etmek için faydalıdır. Burada tarif edilen bileşikler, bileşimler ve yöntemler, örneğin, bir insandaki *in vitro* veya *in vivo* arginaz etkinliğini inhibe etmede kullanılabilir. Bu bileşimler, ya bir memelinin, tercihen bir insanın bir dokusundaki anormal şekilde yüksek arginaz etkinliği ile ya da anormal şekilde düşük nitrik oksit sentaz etkinliği ile karakterize olan bir bozukluğun tedavi edilmesinde kullanılabilir. Arginazın bir arginaz inhibitörü tarafından "inhibisyonu", burada kullanıldığı şekilde, inhibitör yokluğunda arginaz aktivitesinin seviyesine kıyasla, inhibitör varlığında arginaz aktivitesinin azalması anlamına gelir.

Bazıları aşağıda listelenen çok sayıda arginaz bağlantılı hastalık bulunmaktadır. Bunlar, yukarıda tarif edilen kurucu veya yukarı regüle edilmiş arginaz aktivitesi ile ilgili üç olgunun biri, ikisi veya tümü ile bağlantılıdırlar. Bu hastalıkların birçoğu, bu olguların iki hatta üçü, örneğin, hücresel proliferasyon ile aynı anda veya sırayla karakterizedir ve fibrotik doku birikimi daralmış bir durumda solunum yolunu veya damar dokusunu sertleştirebilir, dolayısıyla NO-bağımlı gevşemenin temini daha zor olacaktır. Buna uygun olarak, mevcut buluşun bileşikleri, anormal şekilde yüksek düzeyde arginaz etkinliği veya anormal şekilde düşük NO sentaz etkinliği düzeyi ile ilişkili durumların tedavi edilmesinde kullanılabilir. Burada kullanıldığı şekliyle, bir "anormal şekilde yüksek düzeyde arginaz etkinliği", normal doku arginaz ile ilişkili bir hastalık fenotipi göstermediğinde normal dokuda bulunan seviyeyi aşan arginaz etkinliğinin bir düzeyi anlamına gelir. Burada kullanıldığı şekilde, bir "anormal şekilde düşük NO sentaz etkinliği düzeyi", normal doku NO sentazıyla ilişkili bir hastalık fenotipi göstermediğinde normal dokuda bulunandan daha düşük olan NO sentaz etkinliğinin bir düzeyi anlamına gelir.

Örneğin, burada açıklanan arginaz inhibitörleri, hastalıklar, durumlar veya rahatsızlıkların bir veya daha fazlasının tedavisi, önlenmesi, yönetimi veya tanısında yararlı olabilir, bunların her biri, münferit olarak aşağıda tartışılmaktadır:

5 diğerlerinin arasında, (1) gastrointestinal hastalıklar, (2) pulmoner enflamatuvar hastalıklar, (3) cinsel uyarılma bozuklukları, (4) kardiyovasküler bozukluklar, (5) patojenik mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklar, (6) immünolojik bozukluklar, (7) kanser, (8) erken doğum, (9) Reynaud

10 hastalığı, (10) psöriyazis, (11) romatoid artrit, ve (12) Peyronie Hastalığı. Bu durumların her biri aşağıda tartışılmaktadır.

1. Gastrointestinal Hastalıklar

Arginaz aktivitesinde bir artış, adrenerjik olmayan ve

15 kolinerjik olmayan (NANC) sinir aracılı gastrointestinal düz kas gevşemesinde bozulma dahil olmak üzere bir dizi durumun patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Bir arginaz inhibitörü, bu bozukluğu hafifletmek için, inhibitörün, bu tür bir bozulma yaşayan bir memeliye veya bu tür bir bozulma

20 yaşaması beklenen bir memeliye uygulanmasıyla kullanılabilir (örneğin, gastrointestinal motilite bozukluğu olan bir insan).

Buna uygun olarak, mevcut buluşun bileşikleri gastrointestinal- motilite bozukluklarının tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir, bu, arginazın, opossum dahili

25 anal sfinkter kasında mevcut olduğu gözlemine dayalıdır ve bilinen arginaz inhibitörü, ABH'nin, bu kası gevşettiği gösterilmiştir. Bakınız, örneğin, Baggio et al., J. Pharm. Exp. Ther. 290, 1409-16 (1999).

Mevcut buluşun bileşikleri ayrıca, enflamatuvar bağırsak

30 hastalığının (örneğin, Crohn hastalığı ve ülserli kolit) tedavisi ve önlenmesinde de faydalı olabilir. Gerçekten de, IBD'nin yüksek arginaz etkinliği ve endotel disfonksiyon ile karakterize edildiği gösterilmiştir. Bakınız, örneğin,

Horowitz et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 292, G1323-36 (2007).

Benzer şekilde, mevcut buluşun bileşikleri gastrik ülserlerin tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir, çünkü mide
5 ülserlerine neden olan, *Helikobakter pilori* bakterisi, insan immün yanıtından kaçınmak için kolonizasyon üzerine artmış arginaz etkinliği sergiler. Bakınız, örneğin, Gobert ve diğerleri, Proc. Natl. Acad. Sci. (ABD) 98, 13844-49 (2001).

2. Pulmoner Enflamatuvar Hastalıklar

10 Mevcut buluşun bileşikleri, astımın tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir, bu, arginazın, astımlı hava yolunda yukarı düzenlendiği gözlemine dayalıdır. Bakınız, örneğin, Zimmermann ve Rothenberg, Eur. J. Pharmacol. 533, 253-62 (2006). Ayrıca
15 alerjik astım modelinde kobayların nebulizör tedavisi ABH ile solunum yolu aşırı duyarlılığını önler. Bakınız, örneğin, Maarsingh, "Arginase: A Novel Key Enzyme in the Pathophysiology of Allergic Asthma," Doktora Tezi, Bölüm 9, Groningen Üniversitesi, Hollanda (2006); Maarsingh et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178, 565-73 (2008). Astım fenotipi, hava yolu
20 konstriksiyonu, hava yolu düz kas hiperplazisi ve kronik fibrotik doku birikimi ile karakterizedir; bir arginaz inhibitörü, hava yolu düz kasını gevşetebilir ve hücrel hiperplazi ve fibrozu hafifletebilir.

Ayrıca, mevcut buluşun bileşikleri, kimyasal kaynaklı akciğer
25 fibroz tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir, çünkü arginaz I ve II, kollajen biyosentezi için daha fazla L-ornitin sağlamak üzere bleomisin kaynaklı akciğer fibrozunda indüklenir. Bakınız, örneğin, Endo et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 285, L313-21 (2003).

30 Mevcut buluşun bileşikleri ayrıca idyopatik pulmoner fibrozun tedavisinde veya önlenmesinde de faydalı olabilir, bu, virüs-kaynaklı arginaz I yukarı regülasyonunun bir hayvan modelinde gözlenmiş olmasına dayanmaktadır. Bakınız, örneğin, Mora et

al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 35, 466-73 (2006).

Ayrıca, mevcut buluşun bileşikleri, kistik fibrozun tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir. Artan sputum arginaz aktivitesi, kistik fibroz akciğer hastalığında NO eksikliğine katkıda bulunur; argininaz aktivitesi ayrıca fibrozise katkıda bulunur. Bakınız, örneğin, Graseman et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 172, 1523-28 (2005).

3. Cinsel Uyarılma Bozuklukları

Erektile disfonksiyon, kırk yaşın üzerindeki erkek popülasyonunun yarısını etkilemektedir. Bu hastalık genellikle, erekte olan peniste kanla dolan, kaslı, süngerimsi bir dokudan oluşan bir oda olan corpus cavernosumun içine ve dışına kan akışını düzenleyen kompleks enzim katalizli reaksiyonlar serisindeki kusurlardan kaynaklanır. Kavernosal kan akışını bozan kusurlar çoğunlukla, kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, bazı ilaçların kullanımı ve benzerleri gibi diğer sağlık durumlarıyla ilişkili ikincil komplikasyonlar olarak ortaya çıkar.

Önemli bir uygulamada, mevcut buluş, burada tarif edilen bir arginaz inhibitörünün kullanımı ile ilgili olup, bir memelide (tercihen bir erkek insanda) penis erektile fonksiyonunu arttırmak veya bir memelideki erektile disfonksiyonu hafifletmek amaçlıdır. NO, erektile fonksiyonun önemli bir düzenleyicisidir ve penis corpus cavernosum düz kasında NANC nörotransmisyonuna aracılık eder, bu, hızlı gevşemeye yol açar, bu da ereksiyona neden olur. L-sitrülini ve NO'yu oluşturmak için L-arginin oksidasyonunu katalizleyen NO-sentazı, bu yüzden, penis düz kas fizyolojisinde temel bir enzimdir. Arginaz, L-ornitin ve üre oluşturmak için L-argininin hidrolizini katalize eder. Arginaz, NO sentaz aktivitesi ile katalize edilen oksidasyon için mevcut L-arginin miktarını etkileyerek NO sentaz aktivitesini düzenler. Bu nedenle, arginaz aktivitesinin inhibisyonu NO sentaz

aktivitesini artırabilir, böylelikle korpus kavernosumda NO bağımlı düz kas gevşemesi arttırılabilir ve penil ereksiyonun güçlendirilmesi sağlanabilir.

Arginaz, tavşanda ve insan penil korpus kavernozumunda bulunur ve ABH, bu dokunun NO-bağımlı gevşemesini arttırır. Bakınız, örneğin, Cox et al., Nature Struct. Biol. 6, 1043-47 (1999). Argininaz inhibitörü ABH, canlı erkek tavşanlarda erektıl tepkisi arttırır. Bakınız, örneğin, Cama et al., Biochemistry 42, 8445-51 (2003). Arginaz

II, diyabetik erkeğin corpus cavernosumunda yukarı doğru düzenlenir, NO biyosentezinin azalmasına neden olur, bu da, erektıl disfonksiyona yol açar; ABH'nin ex vivo deneylerde uygulanması, NO biyosentezini eski haline getirir. Bakınız, örneğin, Bivalacqua et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 283, 923-27 (2001). Arginaz I, yaşlı farelerin penisinde yukarı düzenlenir ve erektıl fonksiyonu bozar. Bakınız, örneğin, Bivalacqua et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292, H1340-51 (2007).

Mevcut buluşun bileşikleri ayrıca kadın cinsel uyarılma bozukluğunun tedavisinde veya önlenmesinde faydalı olabilir. Arginaz inhibitörü olan ABH, canlı dişi tavşanların cinsel organlarındaki kanama tepkisini arttırır. Bakınız, örneğin, Cama et al., Biochemistry 42, 8445-51 (2003).

4. Kardiyovasküler Hastalıklar

Mevcut buluşun bileşikleri, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabette endotel vasküler disfonksiyonunun tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir. Arginaz, L-arginin yararlanımının düzenlenmesi ile NOS aktivitesini modüle eder ve arginazın zararlı etkileri bir arginaz inhibitörü tarafından bloke edilebilir. Bakınız, örneğin, Berkowitz et al., Circulation 108, 2000-06 (2003); Yang ve Ming, Clin. Med. Res. 4, 53-65 (2006). Diyabette artan arginaz aktivitesi, L-arginin yararlanımını NO sentaz

seviyesine düşürerek vasküler endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Bakınız, örneğin, Romero et al., Circ. Res. 102, 95-102 (2008). Arginaz inhibisyonu, spontan hipertansif sıçanlarda hipertansiyonu hafifletir. Bakınız, örneğin, 5 Demougeot et al., J. Hypertens. 23, 971-78 (2005). Diğer ilgili şartlar arasında iskemi-reperfüzyon hasarı, çevresel vasküler hastalık (PVD), çevresel arteriyel hastalık (PAD) ve subaraknoid hemoraji bulunur. Arginaz, ateroskleroz tedavisi için yeni bir ilaç hedefi olarak tanımlanmıştır. Bakınız, 10 örneğin, Yang ve Ming, Curr. Hypertension Rep. 8, 54-59 (2006). Mevcut buluşun bileşikleri, pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir. Yüksek arginaz aktivitesi, L-arginin yararlanımını NO sentazı ile riske sokarak vasküler endotel disfonksiyonuna katkıda 15 bulunur. Bakınız, örneğin, Morris et al., Adv. Pulmonary Hypertension 5, 31-36 (2007).

5. Patojenik Mikroorganizmaların Sebep Olduğu Hastalıklar

Mevcut buluşun bileşikleri, Afrika uyku hastalığı, Chagas' hastalığı, leişmanya, sıtma ve patojenik mikroorganizmaların 20 neden olduğu diğer hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir. Poliamin biyosentetik enzimleri protozoanın büyümesi ve hayatta kalması için esastır. Bakınız, örneğin, Heby et al., Biochem. Soc. Trans. 31, 415-19 (2003). Arginaz canlılık için çok önemlidir. Bakınız, örneğin, Roberts et al., 25 J. Biol. Chem. 279, 23668-78 (2004). Bu nedenle, protozoan argininlerin inhibitörleri protozoayı öldürebilir.

Ayrıca, belirli bakteriler, guanidinobutiraz olarak da bilinen D-arginaz olarak bilinen bir enzim ile D-arginini hidrolize eder, Arakawa ve diğerleri, J. Biochem. 133, 33-42 30 (2003) ve formül IA ve IB bileşiklerinin D-stereoizomerlerinin, beklenen bu hidrolizin etkili inhibitörleri olması beklenir. Ayrıca, formül IA ve IB bileşikleri ayrıca, antibakteriyel maddeler olarak da uygun

olabilir, çünkü, çünkü, örneğin *Pseudomonas aeruginosa*'nın guanidinobutirazına karşı antibakteriyel özellikler göstermeleri beklenir. Bakınız, Nakada ve Itoh, J. Bacteriol. 184, 3377-84 (2002).

5 Arginaz, maya ile mevcut buluşun bileşiminin temas ettirilmesiyle mayada inhibe edilebilir. Mayada arginazın inhibe edilmesi, alkollü içeceklerin fermantasyonu sırasında üre üretimini en aza indirme görevi yapar.

6. İmmünolojik Bozukluklar

10 Mevcut buluşun bileşikleri, multipl skleroz, ve muhtemelen diğer otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde faydalı olabilir, bu, arginaz I'in, bir multipl skleroz (deneysel otoimmün ensefalomiyelit) hayvan modelinde yukarı regüle edildiği ve arginaz inhibitörü ABH uygulamasının hayvanların hastalık puanını iyileştirdiği gözlemine dayalıdır. Bakınız, 15 örneğin, Xu et al., Immunology 110, 141-48 (2003).

7. Kanser

Tümör kaynaklı tolerans, immünoterapinin terapötik etkinliğini bozar; T-hücreleri toleransına yol açan bir mekanizma, miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin (MDSC'ler) 20 üretilmesidir, bunlar arginaz üretir, böylece L-argininin tümör mikroçevresini tüketir, bu da, T-hücreleri sinyal transdüksiyon ve işlevini bozar. T hücre anejri sonuçları. Özellikle, arginaz aktivitesi, belirli bakteriler, örneğin 25 *Helicobacter pylori* tarafından da paylaşılan bir bağışıklık sistemi kaçınma mekanizmasıdır. MDSC'ler "kanserin bağışıklık saldırılarına karşı siperleri" olarak kabul edilir. Bakınız, örneğin, Marx, Science 319, 154-56 (2008).

Buna uygun olarak, arginaz, aşağıdaki kanser türlerinde 30 yukarı doğru düzenlenir, bu, burada tarif edilen bir arginin inhibitörü ile tedavi edilebilir: Renal hücreleri karsinomu (Bakınız, örneğin, Zea et al., Cancer Res. 65, 3044-48 (2005); Ochoa et al., Clin. Cancer Res. 13, 721s-26s (2007)); prostat

kanseri (bakınız, örneğin, Bronte et al., J. Exp. Med. 201, 1257-68 (2005) (*N*-hidroksi-L-argininin arginaz inhibisyonu tümör immünoterapisini kolaylaştırır); kolorektal kanser (bakınız, örneğin, Leu ve Wang, Cancer 70, 733-36 (1992);
5 Bronte ve Zanovello, Nature Rev. Immunol. 5, 641-54 (2005)); meme kanseri (bakınız, örneğin, Singh et al., Cancer Res. 60, 3305-12 (2000); Bronte ve Zanovello, Nature Rev. Immunol. 5, 641-54 (2005) (arginaz inhibitörü, *N*-hidroksi-L-arginin, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozu indükler));
10 cilt kanseri (skuamoz hücreli ve bazal hücreli kanserler) (bakınız, örneğin, Gokmen ve diğerleri, J. Lab. Clin. Med. 137, 340-44 (2001); Bronte ve Zanovello, Nature Rev. Immunol. 5, 641-54 (2005)); akciğer kanseri (bakınız, örneğin, Rodriguez et al., J. Exp. Med. 202, 931-39 (2005); Bronte ve
15 Zanovello, Nature Rev. Immunol. 5, 641-54 (2005)); Yumurtalık kanseri (Bakınız, örneğin, Melichar et al., J. Translational Med. 1, 1-5 (2003) (doi:10.1186/1479-5876-1-5)); ve gastrik kanser (bakınız, örneğin, Wu et al., Life Sci. 51, 1355-61 (1992)); diğerleri arasında.

20 8. Management of Pre-Term Labor

Bir arginaz inhibitörü ile uterin düz kas gevşemesinin arttırılması, erken doğumun yönetiminde faydalı olabilir.

9. Reynaud Hastalığı

Reynaud hastalığı, bir mikrovaskülatür hastalığıdır.
25 İnsanlarda arginaz inhibitörü BEC'in (ABH'nin bir analogu olan), vazodilatör ve dolaşım arttırıcı olmasından dolayı, bir arginaz inhibitörü Reynaud hastalığının tedavisinde faydalı olabilir. Bakınız, örneğin, Holowatz et al., J. Physiol. 574, 573-81 (2006).

30 10. Psöriyazis

Arginaz I, insan cildindeki hiperproliferatif psoriatik epidermiste oldukça yüksek seviyede eksprese edilir ve bu yüzden arginaz inhibitörleri psöriyazis tedavisinde faydalı

olabilir. Bakınız, örneğin, Bruch-Gerharz et al., Am. J. Pathology 162, 203-11 (2003).

11. Romatoid Artrit

Arginaz II, insan hastalardan gelen sinovyal sıvıda yukarı
5 düzenlenir ve bu yüzden arginaz inhibitörleri artrit
tedavisinde faydalı olabilir. Bakınız, örneğin, Huang et al.,
Kaohsiung J. Med. Sci. 17, 358-63 (2001); Corraliza ve Moncada,
J. Rheumatol. 29, 2261-65 (2002).

12. Peyroni Hastalığı

10 Mevcut buluşun bileşikleri Peyroni hastalığının tedavisinde
veya önlenmesinde faydalı olabilir. Arginaz II, sıçan
penisinde bu hastalığa yönelik olan bir hayvan modelinde
düzenlenmiştir. Bakınız, örneğin, Bivalacqua et al., J.
Andrology 22, 497-506 (2001). Bu hastalık erektil
15 disfonksiyona katkıda bulunabilirken, temel olarak peniste
fibrotik dokunun biriktiği enflamatuvar bir durumdur.

13. Genel

Mevcut buluşun bileşimi bir memelideki bir bozukluğu tedavi
etmek için kullanılabilir, burada bozukluk, memelinin bir
20 dokusundaki anormal derecede yüksek bir arginaz aktivitesinin
ekspresyonu ile ilişkilidir. NO sentaz aktivitesi, memelilerde,
özellikle de insanlarda arginaz aktivitesine göre karşılıklı
olarak düzenlendiğinden, mevcut buluşun bileşimleri ve
bileşikleri bir memelideki bir bozukluğu tedavi etmek için
25 kullanılabilir, burada bozukluk, bir memeli dokusunda anormal
derecede düşük bir NO sentaz aktivitesinin ekspresyonu ile
ilişkilidir. Arginaz ve NO sentazının karşılıklı etkileşimi,
düz kas işlevi açısından bazı etkilere sahip olduğundan, bir
hayvanda düz kas aktivitesinin düzenlenmesi için burada tarif
30 edilen bileşiklerin kullanılması da buluşta tasarlanmıştır.
Elbette, mevcut buluşun bir bileşiği veya mevcut buluşun burada
tarif edilen bir arginaz inhibitörü içeren bileşiğini ihtiva
eden bir bileşim, özellikle etkilenmesi arzu edilen

fizyolojinin, arginaz veya NO sentaz etkinliği tarafından etkilendiği veya bir rahatsızlığın, anormal arginaz veya NO sentaz etkinliği düzeylerinden kaynaklanmadığı, yine de, arginaz aktivitesi inhibe edilerek hafifletilebildiği veya
5 inhibe edilebildiği (örneğin, belirli erektile disfonksiyon formları) şekilde bir memelideki normal düzeylerde arginaz ve NO sentaz etkinliğine sahip olan arginazın inhibe edilmesi amacıyla kullanılabilir.

Mevcut buluşun bir görünümü, bir düz kas gevşemesinin
10 arttırılması yönteminde kullanıma yönelik olan yenilikçi bileşik veya bileşimi kapsamaktadır. Mevcut buluşun bir başka görünümü, düz kas gevşemesini arttırmak için bir ilacın imalatında buluşa ait bileşiğin veya bileşimin kullanımını içerir. Düz kas tercihen bir hayvanın vücudundadır.
15 Gevşetilecek düz kas tipleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, gastrointestinal düz kas, anal sfinkter düz kas, özofagal sfinkter kas, Oddi sfinkteri, arteriyel düz kas, kalp düz kası, pulmoner düz kas, böbrek düz kası, rahim düz kası, vajinal düz kası, servikal düz kas, plasental düz kas ve
20 oküler düz kas bulunur. Düz kas gastrointestinal düz kas olduğuunda, gastrointestinal düz kasın türü, bunlarla sınırlı olmamak üzere, iç anal sfinkter kasını kapsar.

Düz kas hayvan vücudunda olduğuunda, mevcut buluş, bir hayvanda arginaz ile ilişkili bir bozukluğu hafifletilmesi (örneğin
25 insidansı veya ciddiyeti azaltma) veya inhibe etme (örn., oluşum olasılığını azaltma veya önleme) yöntemini içerir. Tercih edilen bir uygulamada, hayvan bir insandır.

Bir memelide arginin ile ilişkili bir bozukluğu hafifletmek için, burada tarif edilen buluşa ait bileşik veya bileşim,
30 hastalıktan etkilenen bir memeliye uygulanır. İnhibitör tercihen, burada daha detaylı olarak tarif edildiği gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile kombinasyon halinde uygulanır. İnhibitör (tercihen bir

taşıyıcıyla kombinasyon halinde), ayrıca anormal NO sentaz aktivitesi ile karakterize edilen bir bozukluğa sahip bir memeliye veya normal (yani hastalıksız) seviyelerde arginaz ve NO sentaz aktivitesi sergileyen fakat arginaz aktivitesinin inhibisyonunun istendiği bir memeliye de uygulanabilir. Mevcut buluş ayrıca, düz kas fonksiyonunu etkileyen bileşiklerin belirlenmesi amacıyla, bir *in vitro* arginaz inhibisyon/düz kas gevşeme fonksiyonel testinde bir arginaz inhibitörünün kullanımını da tasarlamaktadır. Bu şekilde tanımlanan bileşikler, aday arginaz inhibitör antagonistleri olarak kabul edilir, zira, bu bileşikler, arginaz aktivitesinin inhibisyonunu önleme yetenekleriyle tanımlanır. Örneğin, bu bileşikler, iç anal sfinkter kası için bir test ve arginaz inhibitörleri üzerinde yapılan düz kas aktivitesi için de bir test kullanılarak tespit edilebilir. Bu testte, memeliden (örneğin, bir yetişkin oposumdan) elde edilen iç anal sfinkter kası liflerinin, elektrik alanı stimülasyonu (EFS) kullanılarak bir NANC sinir aracılı gevşemesi ile gevşemesi indüklenir; gevşeme, kas liflerinin arginaz ile temas ettirilmesiyle tersine çevrilir; ve gevşemenin tersine çevrilmesi de, kasın bir arginaz inhibitörü ile temas ettirilmesiyle sağlanır. Bir arginaz inhibitörü antagonisti tanımlamak için kas şeritleri daha sonra bir test bileşiği ile temas ettirilir. Test bileşiğinin daha sonra kas gevşemesinin tersine çevrilmesi üzerindeki etkisi değerlendirilir. Test bileşiğinin varlığında kasın gevşeme durumunun belirgin şekilde tersine çevrilmesi, test bileşiği yokluğunda kasın gevşeme durumu ile karşılaştırıldığında, test bileşiğinin bir arginaz inhibitörü antagonisti olduğunun bir göstergesidir.

Buna uygun olarak, belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelideki arginazı inhibe etmek amacıyla bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlar.

Bazı uygulamalarda buluş, bir memelide arginazın inhibe

edilmesine yönelik bir ilacın üretiminde buluşa ait bileşik veya bileşimin kullanımını sağlar.

Buna uygun olarak, belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelide arginazla ilgili bir bozukluğun tedavisine yönelik
5 bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşim sağlamaktadır.

Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelideki arginaz ile ilgili bozukluğu tedavi etmek için bir ilacın imaline yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimin bir
10 kullanımını sağlar.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, arginaz ile ilgili bozukluk, insan dokusunda anormal derecede düşük düzeyde bir nitrik oksit sentaz aktivitesi ile ilişkili bir bozukluk, bir insan dokusunda anormal şekilde yüksek düzeyde arginaz
15 etkinliği ile ilişkili bir bozukluk veya bunların kombinasyonları, örneğin kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, erektil disfonksiyon, otoimmün ensefalomyelit, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal motilite bozuklukları, gastrik kanserler,
20 indirgenmiş hepatik kan akışı, yetersiz hepatik kan akışı, serebral vazospazm veya bunların bir kombinasyonudur.

Daha başka belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelideki düz kası gevşetmek amacına yönelik olarak bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlar.

25 Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelideki düz kasın gevşetilmesi için bir ilacın imalatına yönelik olarak yenilikçi bileşik veya bileşimin bir kullanımını sağlar.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, bu yöntemle göre gevşetilen düz kas, bir gastrointestinal düz kas, anal sfinkter
30 düz kas, özofagal sfinkter kas, corpus cavernosum, Oddi sfinkteri, arteriyel düz kas, kalp düz kası, pulmoner düz kas, böbrek düz kası, rahim düz kası, vajinal düz kas, servikal düz kas, plasental düz kas, ve oküler düz kastan oluşan gruptan

seçilenlerin en az biridir.

Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelide arginazın yukarı doğru düzenlenmesi ile ilişkili bir hastalık veya durumu tedavi etmeye yönelik bir yöntemde kullanım için yenilikçi bileşik veya bileşimi sağlar.

Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, hastalık veya durumun, arginazın düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bir memelideki bir hastalığı veya durumu tedavi etmek için yenilikçi bileşik veya bileşimin bir ilacın imalinde kullanımını sağlar.

Hastalık veya durum, bir gastrointestinal hastalık, bir pulmoner enflamatuvar hastalık, bir seksüel uyarılma bozukluğu, bir kardiyovasküler bozukluk, bir hemolitik bozukluk, bir otoimmün hastalığı, yara iyileşmesi, parasitik protozoanın neden olduğu bir hastalık, bakterinin neden olduğu bir hastalık, bir kanser, erken doğum, psöriyazis veya bunların bir kombinasyonu olabilir.

Arginazın inhibe edilmesi kanseri iki şekilde etkiler. İlk yol, tümörün toleransına yol açan immün baskıdan kurtulmadır ve ikinci yol ise, proliferasyonda rolü olan ornitin ve müteakip poliaminlerin üretimini kısıtlamaktır.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, gastrointestinal hastalık, bir gastrointestinal motilite bozukluğu, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, ülserli kolit, gastrik ülser, adenotonsiler hastalık veya bunların bir kombinasyonudur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, pulmoner enflamatuvar hastalık, astım, kimyasal kaynaklı akciğer fibrozu, idyopatik pulmoner fibroz, kistik fibroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya bunların bir kombinasyonudur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, seksüel uyarılma bozukluğu, erkek erektil disfonksiyonu, Peyronie hastalığı veya bir kadın cinsel uyarılma bozukluğudur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, kardiyovasküler bozukluk, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi reperfüzyon hasarı, periferik vasküler hastalık, periferik arteriyel hastalık, subaraknoid hemoraji, hiperkolesterolemi, diyabet, 5 veya bunların bir kombinasyonu, diyabetik kardiyovasküler hastalık, pulmoner arteriyel hipertansiyon, Reynaud hastalığı veya bunların bir kombinasyonundaki endotel vasküler disfonksiyondur.

10 Tercih edilen belirli uygulamalarda, hemolitik bozukluk, paroksizmal gece akut hemoglobinüri (PNH), orak hücre hastalığı, talasemi, kalıtsal sferositoz ve sdomatesitöz, mikroanjiyopatik hemolitik anemiler, piruvat kinaz eksikliği, ABO yanlış eşleşme transfüzyon tepkimesi, paroksizmal soğuk hemoglobinüri, şiddetli idiopatik otoimmün hemolitik anemi, 15 enfeksiyon-kaynaklı anemi, sıtma, kardiyopulmoner baypas, mekanik kalp valfi kaynaklı anemi, kimyasal kaynaklı anemi veya bunların bir kombinasyonudur.

20 Tercih edilen belirli uygulamalarda, söz konusu otoimmün hastalığı, ensefalomiyelit, multipl skleroz, anti-fosfolipid sendromu 1, otoimmün hemolitik anemi, kronik enflamatuvar demiyeline edici poliradikulonöropati, dermatitis herpetiformis ("Çölyak Hastalığı"), Dermatomiyozit, myastenia gravis, pemfigus, romatoid artrit, katı insan sendromu, tip 1 diyabet, ankilozan spondilit veya bunların bir 25 kombinasyonudur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, durum, yara iyileşmesidir.

30 Tercih edilen belirli uygulamalarda, parazitik protozoanın neden olduğu hastalık, Afrika uyku hastalığı, Chagas hastalığı, Leishmaniasis, sıtma, veya bunların bir kombinasyonudur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, kanser, renal hücre karsinomu, prostat kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri,

cilt kanseri, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, gastrik kanser veya bunların bir kombinasyonudur. Belirli uygulamalarda, cilt kanseri, bir skuamöz hücreli kanser, bazal hücreli kanser, veya bunların bir kombinasyonudur.

5 Tercih edilen belirli uygulamalarda, durum, erken doğumdur.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, durum, Reynaud hastalığıdır.

Belirli uygulamalarda, mevcut buluş, bir memelideki immün baskılamadan kurtulmayı sağlamak için aşağıdaki adımı içeren

10 buluş bileşiği veya bileşiminin kullanımlarıyla ilgilidir:

bahsedilen memeliye, bir Formül Ia veya Formül Ib bileşiği veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren, mevcut buluşun bileşiminin etkili bir miktarının verilmesi;

15 burada bahsedilen memeli, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir hastalık veya durumdan muzdariptir: bir kronik enfeksiyöz hastalık, bir bakteriyel enfeksiyon, bir parazitik enfeksiyon, travma, cüzam, tüberküloz, karaciğer transplantasyon, bir kanser ve bunların kombinasyonları.

20 Ayrıca, aşağıdaki adımları içeren en az bir tümörden muzdarip bir memelide ornitin üretimini inhibe etme yöntemleri açıklanmaktadır:

bahsedilen memeliye bir Formül Ia veya Formül Ib bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun etkili bir miktarının uygulanması.

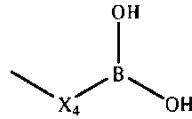
25 Ayrıca, mevcut buluşun bileşimleri ve bileşikleri, tarımsal veya diğer ekonomik açıdan önemli bitki yaşamında antifungisitler olarak faydalıdır. Mevcut buluşun bileşimleri ve bileşikleri, bir bitkiye püskürtme veya bitki biyolojisi alanında iyi bilinen başka yollarla terapötik olarak
30 uygulanabilir.

Arginaz İnhibitörlerinin Sentezi

Mevcut buluşun bileşikleri, teknikte yetkin olanlarca iyi

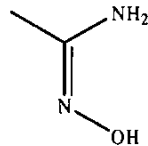
bilinen çeşitli yollarla hazırlanabilir. Bileşikler, örneğin aşağıda tarif edilen metotlarla veya yetkin uzmanlar tarafından takdir edilen şekildeki varyasyonları ile sentezlenebilir. Kullanılan değişkenler aksi belirtilmediği sürece formül la veya formül Ib için tanımlandığı gibidir. Bu buluşun bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan reaktifler, ticari olarak elde edilebilir ya da literatürde açıklanan standart prosedürlerle hazırlanabilir. Mevcut buluşla bağlantılı olarak açıklanan tüm proseslerin miligram, gram, multigram, kilogram, multikilogram veya ticari endüstriyel ölçek dahil olmak üzere herhangi bir ölçekte uygulanacağı düşünülmektedir.

Mevcut buluşa uygun olarak, borik asit türevleri (burada Z, formül la bileşiklerinde veya Ib formülüne sahiptir) aşağıda tartışıldığı gibi Şekil 3-17'de genel olarak tarif edildiği gibi hazırlanabilir.



X³ ve X⁴ arasında çiftli bir bağ içeren Formül IA veya formül IB bileşikleri Collet ve diğerleri (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 177-182 içinde belirtilen sentetik şemaya uygun olarak ornatılmış R¹ grubu ile hazırlanabilir.

Bu buluşa uygun şekilde, N-hidroksi guanidin türevleri (burada Z şudur:



ve X³, -(NR²)-'dir) Formül IA veya formül IB bileşiklerinde ve Ca'nın R¹ ile ornatıldığı) genellikle burada tarif edilen şekilde hazırlanabilir.

Ekli çizimlerde, Şekil 3, mevcut buluşun 1 bileşiklerinin

katı faz sentezini şematik olarak göstermekte olup, burada R¹, "aktifleştirilmiş" alkil halidler, örneğin benzil bromür olan ayıraçlardan üretilmektedir. Fmoc-Gly-Wang reçinesinin Fmoc grubu teknikte iyi bilinen yöntemlerle çıkarılır. Atherton ve Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," The Peptides, Udenfriend ve Meienhofer, Eds., Academic Press, New York (1987), cilt 9, sf. 1). Amin, N-difenilmetilen amin olarak reçineye bağlı serbest aminin fazla benzofenon imin ve buzsü asetik asit ile NMP içinde muamele edilmesiyle korunur. Bileşik **3**'ü veren O'Donnell et al., Tetrahedron Lett., 38, 7163 (1997) yayınını inceleyiniz. Bu korumalı glisin, 2-(4-bromobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (**4a**) ile bir organik nükleofilik olmayan baz, örneğin BEMP veya BTPP ile NMP içinde tepkimeye sokulur, bu, bileşik **5**'i verir. Tepkime, tetrabutylamonyum iyodür ilavesiyle hızlandırılabilir veya daha da tercihen alkilleyici ayıraç, bromo bileşiği yerine iyodo türevi olabilir. İkinci yan zincir, **5**'in bir kuvvetli baz, örneğin n-BuLi, LDA veya tercih edilen baz KHMDS ile susuz şartlar altında muamele edilmesi ve ardından bir başka alkil halid, örneğin benzil bromürün eklenmesiyle dahil edilebilir, bu, bileşik **6**'u verir. Bakınız, Griffith et al., Tetrahedron Lett. 38, 8821 (1997). Arzu edilen amino asit (**1**, burada R¹ burada tarif edildiği gibi birkaç yan zincir olabilir) reçineden kuvvetli sulu asit ile yüksek sıcaklıkta (gösterilmemiştir) muamele edilmesiyle salımlanabilir veya alternatif olarak, bileşik **1**'in kontrollü korumasının kaldırılması ve salımlanması ile Şekil 3'te gösterilen şekilde kademeli bir şekilde tamamlanabilir.

Şekil 4, mevcut buluşa ait bileşik **Id**'nin örnek bir katı faz sentezini gösterir; burada R¹, "aktifleştirilmemiş" alkil halidler, örneğin bromoetan olan ayıraçlardan üretilir. Bileşik **3**, bir organik nükleofilik olmayan baz, örneğin BEMP veya BTPP varlığında NMP içinde alkil halid fazlası ile

tepkimeye sokulur, bileşik **7** elde edilir. Tepkime, tetrabutylamonyum iyodür ilavesiyle hızlandırılabilir veya daha da tercihen alkilleyici ayıraç, bromo bileşiği yerine iyodo türevi olabilir. İkinci yan zincir, amin koruma grubunun, 5 Şekil 4'te gösterildiği gibi ketiminden bir aldimine geçirilmesinden sonra, ilk önce bileşik 7'nin hafif sulu asit altında işlenmesi, hidroklorür tuzunun nötrleştirilmesi, ve ardından bileşik 9'u elde etmek üzere bileşik 8'in dehidrasyon koşulları altında bir benzaldehitte reaksiyona sokulmasıyla 10 dahil edilebilir. Bu ara ürün, 2-(4-iyodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan (**4b**) ve BTPP ile NMP içinde bileşik **10** ile tepkimeye sokulmuştur. Bakınız, Scott, Tetrahedron Lett. 38, 3695 (1997). Amino asit **Id**, yüksek sıcaklıkta güçlü sulu asit ile işlemde geçirilerek 15 (gösterilmemiştir) veya alternatif olarak, Şekil 4'de gösterilen aşamalı proses ile bileşik **Id**'nin kontrollü olarak korumasının kaldırılması ve salımlanması ile reçineden salımlanabilir.

Şekil 5, mevcut buluşun bazı bileşiklerinin katı-faz 20 sentezini özetlemekte olup, burada R¹, KHMDS veya diğer çok güçlü bazlar için kararsız olabilen bromometilpiridin gibi reaktiflerden üretilir. Bu yöntemle göre, bileşik **5**, hafif sulu asit ile muamele edilir, daha sonra, 11'i elde etmek üzere hidroklorür tuzu nötralize edilir. Bu ara ürün, aldimin **12** 25 olarak korunmuş, bu, ardından alkilleyici madde fazlası ve BTPP ile NMP içinde ara ürün **13**'ü elde etmek üzere muamele edilmiştir (Scott, W. L., Tetrahedron Lett. 1997, 38:3695). Arzu edilen amino asit (**1e**), reçineden yüksek sıcaklıkta (gösterilmemiştir) güçlü sulu asit ile muamele edilerek 30 salımlanır veya alternatif olarak, **1e**'nin kontrollü korumasının kaldırılması ve salımlanması ile Şekil 5'te gösterildiği gibi kademeli olarak yapılabilir.

Şekil 6, yararlı başlangıç maddeleri olan **16a** (burada R =

metil), **16b** (burada R = etil), ve **16c** (burada R = tert-butil) ve alkilleyici ayıraçlar **4a** ve **4b**'nin çözelti-faz sentezlerini şematik olarak göstermektedir. Birinci tepkime, Şekil 6'nın üst kısmında, bir glisin alkil esterinin hidroklorür tuzu **14a-c**, benzofenon imin ile, O'Donnell ve diğerleri, J. Org. Chem. 47, 2663 (1982), oda sıcaklığında karşılık gelen ketimin korumalı glisin ester **16a-c**'yi elde etmek üzere tepkimeye sokulur, Bu transiminasyon, özellikle tert-butil ester **16c** için özellikle yararlıdır. Alternatif olarak, α -bromoasetik asit **15a-c**, benzofenon ile geri akışlandırılan asetonitril ile ikinci tepkime, gösterilen şekilde tepkimeye sokulabilir, bu, **16a-c**'yi verir. O'Donnell, Acc. Chem. Res. 37, 506 (2004).

Şekil 7, mevcut buluşun bileşik 1'inin bir çözelti-faz sentezini göstermektedir, burada R¹ benzil bromür gibi "aktif edilmiş" alkil halojenürler olan reaktiflerden üretilir. Bileşik **16**, Reddy et al., Org. Biomol. Chem. 5, 889 (2007) yayınında tarif edilen şekilde LiHMDS ile düşük sıcaklıkta tepkimeye sokulur ve ardından 1 eşdeğer ayıraç **4b** ilave edilir ve oda sıcaklığında birkaç saat süreyle ara ürün **18** bileşiğini elde etmek üzere tepkimeye girmeye bırakılır. İkinci yan zincir, bileşik **18**'in bir kuvvetli baz, örneğin n-BuLi, LDA veya tercih edilen baz KHMDS ile susuz şartlar altında düşük sıcaklıkta muamele edilmesi ve ardından bir başka alkil halid, örneğin benzil bromürün eklenmesiyle dahil edilir, bu, bileşik **19**'u verir. Bileşik **19**'un, kuvvetli sulu asit ile bileşik **1**'i elde etmek üzere koruması global olarak kaldırılır (burada R¹ burada tarif edildiği gibi birkaç yan zincir olabilir).

Şekil 8, mevcut buluşun bileşik 1'inin bir örnek çözelti-faz sentezini özetlemektedir, burada R¹, yetersizce reaktif ayıraçlar dahil olmak üzere çok çeşitli alkil halidlerden üretilir. Bileşik **16** düşük sıcaklıkta Reddy et al., Org. Biomol. Chem. 5, 889 (2007) yayınında tarif edilen şekilde

LiHMDS ile tepkimeye sokulur ve ardından 1 eşdeğer R^1-X (burada R^1 burada tarif edildiği gibi birkaç yan zincir olabilir) ilave edilir ve oda sıcaklığında birkaç saat üreyle bileşik **20**'yi elde etmek üzere tepkimeye girmeye bırakılmıştır. İkinci yan
5 zincir (R^1), ara ürün bileşik **20**'nin, düşük sıcaklıkta susuz koşullar altında, bir kuvvetli baz, örneğin n-BuLi, LDA veya tercih edilen baz KHMDS ile, susuz şartlar altında, düşük sıcaklıkta muamele edilmesi ve ardından 1 eşdeğer krotıl bromürün bileşik **21**'i elde etmek üzere eklenmesiyle dahil
10 edilebilir. Borat esteri yan zincirini vermek için krotıl yan zincirinin hidroborasyonu, Yamamoto et al., Tetrahedron 60, 10695 (2004) tarafından bildirilene benzer iridyum katalizörü varlığında pinol boran ile muamele ederek bileşik 19'u elde etmek suretiyle gerçekleştirilir, bu bileşiğin global olarak
15 güçlü sulu asit ile muamele edilerek korumasız hale getirilmesi de bileşik 1'i verir.

Şekil 9, mevcut buluşun bileşik **1**'inin bir örnek çözelti-faz sentezini göstermektedir, burada R^1 , çeşitli alkil halidlerden örneğin α -haloasetat esterlerden üretilir. Bu tip
20 fonksiyonellikler, bir sonraki reaksiyon için çoklu alkilasyon bölgeleri olan ara maddeleri sağlar. Bu nedenle, ilk önce krotıl yan zincirinin sokulması bu bileşik sınıfı için tercih edilir. Bileşik **16**, bileşik **22**'yi elde etmek üzere 1,5 eşd. BTPP (veya BEMP) ve krotıl bromür ile oda sıcaklığında için
25 birkaç saat muamele edilir, O'Donnell, J. Acc. Chem. Res. 37, 506 (2004). R^1 yan zinciri, bileşik **22**'nin kuvvetli bir baz, örneğin n-BuLi, LDA veya tercih edilen baz KHMDS ile susuz şartlar altında düşük sıcaklıkta muamele edilmesi ve ardından bileşik **21**'yi elde etmek üzere 1 eşdeğer R^1-X 'in ilave
30 edilmesiyle dahil edilebilir. Borat esteri yan zincirini vermek için krotıl yan zincirinin hidroborasyonu, Yamamoto et al., Tetrahedron 60, 10695 (2004) tarafından bildirilene benzer iridyum katalizörü varlığında pinol boran ile muamele

ederek bileşik 19'u elde etmek suretiyle gerçekleştirilir, bu bileşiğin global olarak güçlü sulu asit ile muamele edilerek korumasız hale getirilmesi de bileşik 1'i verir (burada R¹, burada tarif edildiği gibi birkaç yan zincirden olabilir).

5 Şekil 10, mevcut buluşun bileşik 1'in örnek bir çözelti fazı sentezini özetlemektedir, burada R¹, ticari olarak temin edilebilen amino asitlerden veya esterler, örneğin L-lösin-*tert*-butil ester HCl'den üretilir. Bileşik 20, Şekil 6'da tarif edilen şekilde ticari olarak temin edilebilen bu amino
10 esterlerden hazırlanır. İkinci yan zincir (R¹), bileşik 20'nin, düşük sıcaklıkta susuz koşullar altında, bir kuvvetli baz, örneğin n-BuLi, LDA veya tercih edilen baz KHMDS ile, susuz şartlar altında, düşük sıcaklıkta muamele edilmesi ve ardından 1 eşdeğer krotıl bromürün ara bileşik 21'i elde etmek üzere
15 eklenmesiyle dahil edilebilir. Borat esteri yan zincirini vermek için krotıl yan zincirinin hidroborasyonu, Yamamoto et al., Tetrahedron 60, 10695 (2004) tarafından bildirilene benzer iridyum katalizörü varlığında pinol boran ile muamele ederek bileşik 19'u elde etmek suretiyle gerçekleştirilir, bu
20 bileşiğin global olarak güçlü sulu asit ile muamele edilerek korumasız hale getirilmesi de bileşik 1'i verir (burada R¹, burada tarif edildiği gibi birkaç yan zincirden olabilir).

Şekil 3-10'un sentetik kimyasında kullanılan birçok R¹-X ayırıcının ticari olarak elde edilebilir olmadığına dikkat
25 edilmelidir. Bu gibi durumlarda, bunlar, örneğin, diğer yöntemlerin yanı sıra, Şekil 11'de özetlenen örnek tepkimelerle yapılmıştır. Örneğin, Şekil 11 bir fenol başlangıç malzemesinin kullanımını göstermesine rağmen, sentez, piperidin, piperazin ve morfolin bileşikleri gibi
30 diğer benzer başlangıç maddelerine kolayca uyarlanabilir. Benzer şekilde, bileşik 27, çok çeşitli homolog bileşiklerinin herhangi biri olabilir.

Şekil 11'in üst kısmına referansla, bileşik 25, ornatılmış

veya ornatılmamış fenollerin 3-bromo-1-propanol ile potasyum karbonat gibi bir baz varlığında, yüksek sıcaklıkta birkaç saat süreyle tepkimeye sokulmasıyla hazırlanır. Ürün **25**'in izolasyonu üzerine, imidazol ve trifenilfosfin varlığında
5 iyodin ile tepkime yoluyla alkil iyodüre dönüştürülmüştür. Alternatif olarak, reçineye bağlı trifenilfosfin de, bileşik **25**'i elde etmek üzere kullanılabilir, bu da, buradaki yöntemlere uygun şekilde R^1-X olarak çeşitli alkilasyon adımlarında kullanılabilir.

10 Şekil 11'in alt kısmında gösterilen şekilde, amin içeren R^1 yan zincirleri, R^1-X alkilleyici ayıraçlarının, örneğin bileşik **31**'in, ilk olarak başlangıç maddesi **26**'nın di-*tert*-butil dikarbonat ile bileşik **27**'yi elde etmek üzere tepkimeye sokulması, daha sonra O-korumalı hale getirilmesiyle bunun,
15 TBS-Cl ve imidazol ile di-korumalı ara ürün **28**'i elde etmek üzere muamele edilmesiyle bileşik **1**'e dahil edilebilir. Baza dayanıksız karbamat, ayrıca, di-*tert*-butil dikarbonat ile dimetilaminopiridin varlığında, tri-korumalı ara ürün **29**'u elde etmek üzere ayrıca muamele edilerek korunur. TBS eter,
20 alkol **30**'u elde etmek üzere organik çözücü içinde florür iyonu ile muamele edilerek uzaklaştırılır. Son olarak, alkil iyodür **31**, bileşik **25**'in sentezi için yukarıda tarif edilene benzer şekilde hazırlanır.

Şekil 12, mevcut buluşun örnek bileşikleri **38**, **39**, ve **40**'ın
25 sentezini özetlemekte olup, burada R^1 yan zinciri, bir primer amin üzerine gerçekleştirilen seçici kimya ile ve bu aminin R^1 'de müteakip manipülasyonu yoluyla yapılır. Şekil 12'nin üst kısmına referansla, bileşik **33**, Şekil 8 ve 11'de özetlenen yöntemlerle üretilir. Boc koruyucu grupların susuz ayrılması,
30 birincil amin **33** ile sonuçlanır. Bu primer amin, bileşik **34**'ü vermek üzere asit klorürlerle tepkimeye sokularak asil grupları ile kapatılabilir. Alternatif olarak, bileşik **33**, izosiyanatlar ile bir üçüncül amin varlığında üre **35**'i elde

etmek üzere tepkimeye sokulabilir. Ayrıca, bileşik **33**, sülfonil klorürler ile bir üçüncül amin varlığında sülfonamit **36**'yı elde etmek üzere tepkimeye sokulabilir. **33-36** ara ürünlerinin her birinin koruması, ayrıca, iki aşamalı bir prosesle ayrıca kaldırılabilir, bunlar, ketiminin hidrolizi ve daha sonra **37-41**'i elde etmek üzere iki fazlı bir karışımda fazla miktarda fenil boronik asit ile muamele edilerek pinakol boronik esterin transesterifikasyonudur.

Şekil 13, mevcut buluşta N-alkilize bileşikler olan **63** ve **64**'ün sentezini özetlemekte olup, burada R^1 , bir ikincil veya üçüncül amine dönüştürülen bir birincil amini kapsar. Bu metodoloji ayrıca, bir piperidin veya piperazin gibi siklik bir amin içeren yan zincirleri olan bileşikleri hazırlamak için de kullanılabilir ve terminal amin benzer şekilde alkillenir. Şekil 12'deki Bileşik **33**, ile muamele edilebilir ya bir eşdeğer alkil halid, örneğin benzil bromür ile bileşik **61**'i elde etmek üzere muamele edilir ya da alternatif olarak iki eşdeğer alkil halid ile bileşik **62**'yi elde etmek üzere muamele edilebilir. Bu bileşiklerin her ikisinin de koruması, bileşik **1**'in türevleri olan sırasıyla, bileşikler **63** ve **64**'ü elde etmek üzere global koruma kaldırma prosedürlerinin herhangi biri ile kaldırılabilir. Bu tepkime şeması, piperidin ve piperazin içeren bileşiklerin alkile edilmesi için de geçerli olacaktır.

Şekil 14, mevcut buluşta ABH bileşiği **1**'in örnek bir asimetric sentezini özetlemekte olup, burada R^1 , çok çeşitli alkil halidlerdir. Bileşik **41**, **45** varlığında faz transfer şartları altında asimetric olarak alkilize edilir, bu, **42**'yi arzu edilen S kiralitesinde, >95'lik yüksek ee ile (enantiyomerik fazla) verir. Bakınız, Ooi ve diğerleri, J. Am. Chem. Soc. 122, 5228 (2000); ve Jiang ve diğerleri, Org. Proc. Res. Dev. 12, 1164 (2008). İmin **42**'nin asetat **43**'e dönüştürülmesi, Şekil 8'de gösterilen şartlar altında hidroboratlanabilen bir ara ürüne

yol açar. Arzu edilen S kiralitesine sahip Bileşik **1**, daha sonra tüm maskeleye işlevlerinin korumasının kaldırılmasıyla üretilir. Alternatif olarak, kiral bileşik **1**, herhangi bir diornatılmış ara ürünün kiral kromatografi marifetiyle ayrılmasıyla hazırlanabilir.

Şekil 15, bileşik **1ar**'nin bir örnek asimetric sentezini göstermekte olup, burada R¹ yan zinciri, spesifik olarak bir CH₂OH grubudur. Oksazolin **46**, bir serin türevinin, bir aril asit klorür örneğin 2-naftoik asit klorür ile açillenmesi ve ardından ara ürünün DAST ((diethylamino)sülfür triflorür) ile dehidre edilmesiyle hazırlanır. Bileşik **46**, krotıl bromür ile CsOH gibi bir baz varlığında, kiral ara ürün **47**'yi elde etmek üzere muamele edilmesiyle alkilize edilir. Bu ara madde, enantiyomerik zenginleştirme miktarını belirlemek için kiral kromatografi ile analiz edilebilir. Borik ester **48**, yukarıda tarif edilen hidroborasyon süreci ile dahil edilir ve nihai ürün, koruyucu grupların kuvvetli asit bölünmesi ile izole edilir. Alternatif olarak, bileşik **47**'nin rasemik analogu, kuvvetli bir baz, örneğin BTPP'nin kiral katalizör **45**'in yokluğunda tepkimeye sokulmasıyla elde edilebilir. Ardından istenen enantiyomer, kiral kromatografi ile elde edilir.

Şekil 16, mevcut buluşta norNOHA bileşikleri **47**'nin sentezini özetlemekte olup, burada R¹, çok çeşitli alkil halidlerdir. Başlangıç maddesi **16c**, bu bileşiklerin sentezi sırasında laktam oluşumunu önlemek için tercih edilir. Bileşik **16c**, bir baz ile, örneğin, LiHMDS ile, düşük sıcaklıkta bir argon atmosferi altında muamele edilir ve 1 eşdeğer R¹-X bileşik **20**'yi elde etmek üzere ilave edilir. Bu, daha sonra, bir kuvvetli baz örneğin n-BuLi, LDA ile veya tercih edilen baz KHMDS, düşük sıcaklıkta susuz şartlar altında muamele edilmiş ve ardından **49**'u elde etmek üzere 1 eşdeğer α-bromoasetonitril ilave edilir. Aminin koruması kaldırılır ve bir Boc grubu ile ara ürün **50**'yi elde etmek üzere yeniden korunur. Nitril,

katalitik hidrojenasyon ile PtO_2 kullanılarak, Xue ve diğ erleri, J. Org. Chem. 60, 946 (1995), birincil amin **51**'i elde etmek üzere indirgenir. Bu birincil amin, Custot et. al., J. Am. Chem. Soc. 119, 4086 (1997) yayınında bildirilen şekilde çeşitli sentetik siyanamid oluşumu ve hidroksilam ile tepkime adımları ile N-hidroksi guanidin grubuna dönüştürülür. Nihai  r n **54**' n korumasının kaldırılmasına, HCl/H₂O ile muamele edilerek devam edilir.

şekil 17, mevcut buluşta nor-NOHA bileşiği **54**' n asimetric sentezini özetlemekte olup, burada R¹, çok çeşitli alkil halidlerdendir. Bileşik **41**, katalizör **45** varlığında, faz transfer şartları altında, asimetric olarak alkilize edilir, bu, arzu edilen yüksek %ee (>%95) S kiralitesinde bileşik **55**'i verir. Bakınız, Ooi ve diğ erleri, J. Am. Chem. Soc. 122, 5228 (2000); ve Jiang ve diğ erleri, Org. Proc. Res. Dev. 12, 1164 (2008). Amin **55**'in koruması kaldırılır ve bir Boc grubu ile bileşik **56**'yı etmek üzere yeniden korunur. Nitril **56**, PtO_2 kullanılarak katalitik hidrojenleme ile (Xue ve diğ erleri, J. Org. Chem. 60, 946 (1995) birincil amin **57**'yi elde etmek üzere indirgenir. Birincil amin, Custot et. al., J. Am. Chem. Soc. 119, 4086 (1997) yayınında bildirilen şekilde çeşitli sentetik siyanamid oluşumu ve hidroksilam ile tepkime adımları ile N-hidroksi guanidin grubuna dönüştürülür. Arzu edilen S kiralitesi nihai ürün **54** olarak korumasının kaldırılması, Boc grubunun kuvvetli asit ile muamelesi ile devam eder.

Uygun R¹ gruplarının bazı örnekleri, ekli şekillerdeki şekil 19-24'de sunulmaktadır. Burada yukarıda tartışılan sentetik kimya metodolojisini kullanılarak, bu ve diğ er R¹ yan zincirlerine sahip olan mevcut buluşun arginaz inhibitörleri, bu ilkelere uygun olarak kolayca hazırlanabilir.

Kolayca anlaşılacağı gibi, mevcut fonksiyonel gruplar, sentez sırasında koruyucu gruplar içerebilir. Koruyucu gruplar, seçmeli olarak işlevsellik eklenebilen ve işlevselliği

çıkarılabilen, hidroksil grupları ve karboksil grupları gibi kimyasal fonksiyonel gruplar olarak bilinir. Bu gruplar, bu işlevselliği, bileşiğin maruz kaldığı kimyasal reaksiyon koşullarına etkisiz kılmak amacıyla kimyasal bir bileşikte bulunurlar. Mevcut buluşta çeşitli koruma gruplarından herhangi biri kullanılabilir. Mevcut buluşa uygun şekilde kullanılabilecek olan koruyucu gruplar, Greene, T.W. ve Wuts, P.G.M., Protective Groups, Organic Synthesis 2'nci Baskı, Wiley & Sons, 1991 referanslı yayında tarif edilmektedir.

Mevcut buluşun bileşikleri, çeşitli stereoizomerik formları, örneğin diastereomerik karışımları, enantiyomerik karışımları ve optik izomerleri sağlamak için kiral merkezler içerir. Münferit optik izomerler, asimetrik veya stereospesifik sentez yoluyla veya optik izomerlerin enantiyomerik karışımdan geleneksel kiral ayrımı ile doğrudan hazırlanabilir.

Mevcut buluşun bazı bileşikleri, kiral merkezler (Ca dışında) içerebilir ve böyle bileşikler stereoizomerler (başka bir deyişle enantiyomerler) biçiminde mevcut olabilir. Mevcut buluş, tüm bu tür stereoizomerler ve rasemik karışımlar dahil olmak üzere bunların herhangi bir karışımını içerir. Stereoizomerlerin rasemik karışımları ve ayrıca esas olarak saf stereoizomerler bu buluş kapsamı dahilindedir. "Önemli ölçüde saf" terimi, burada kullanıldığı şekilde, en az yaklaşık %90 mol, daha tercihen en az yaklaşık %95 mol ve bilhassa tercihen en az yaklaşık %98 mol arzu edilen stereoizomerin, diğer olası stereoizomerlere göre mevcut olması anlamına gelir. Tercih edilen enantiyomerler, rasemik karışımlardan, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kiral tuzların oluşturulması ve kristalleştirmesi de dahil olmak üzere teknikte yetkin olanlarca bilinen herhangi bir yöntemle izole edilebilir veya burada tarif edilen yöntemlerle hazırlanabilir. Bakınız, örneğin, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,

New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron, 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, sf. 268 (E.L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Yayınevi, Notre Dame, IN 1972).

Mevcut buluş, Formül Ia veya formül Ib bileşiklerinin ön ilaçlarını içerir. "Ön ilaç" burada kullanıldığı şekilde, metabolik yollarla (örneğin, hidroliz ile) bir formül Ia veya Formül Ib bileşiğine *in vivo* dönüştürülebilen bir bileşik anlamına gelir. Sanayide çeşitli ön ilaç formları bilinmektedir, örneğin şu yayınlarda tartışılmaktadır: Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, cilt 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen,, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs," Textbook of Drug Design and Development, Bölüm 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 1992, 8:1-38, Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 1988, 77:285 et seq.; ve Higuchi ve Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Ayrıca, Formül IA veya formül IB bileşikleri, çözülmemiş halde ve su, etanol ve benzerleri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir çözücüler ile çözülmüş biçimlerde var olabilir. Genel olarak, çözülmüş formlar, mevcut buluşun amacı için çözünmemiş formlara eşdeğer olarak kabul edilir.

ÖRNEKLER

Mevcut buluşun bileşikleri aşağıdaki genel yöntemlerin biri veya daha fazlası ile hazırlanabilir. Tüm parça ve yüzdeler, aksi belirtilmediği takdirde ağırlıkçaadır. Burada aralıklar moleküler ağırlık gibi fiziksel özellikler veya kimyasal formüller gibi kimyasal özellikler için kullanıldığında, bu tür aralıkların tüm kombinasyonları ve alt kombinasyonlarının,

bunun spesifik düzenlemeleri olarak dahil edilmesi amaçlanmıştır. Bu örneklerin, buluşun tercih edilen uygulamalarını gösterirken, sadece açıklama amacıyla verildiği anlaşılmalıdır. Böylece bu sentetik yöntemlerin daha iyi anlaşılması için, spesifik bileşikler yapmak için bazı katı faz ve çözelti fazı protokol örnekleri de sunulmaktadır. Başlangıç malzemelerinin tümü ticari olarak temin edilebilir veya bu şemalarda açıklanan prosedürlerle veya organik kimyada sıradan uzmanlığa sahip biri tarafından iyi bilinen prosedürlerle hazırlanabilir.

Genel Prosedür A. Amino Ester Ketiminin Amino Ester Hidroklorürden Hazırlanması

Ekli şekillerdeki Şekil 6'ya atıfla, glisin etil ester hidroklorür **14b** (2,015 g, 14,4 mmol), 25 mL kuru DCM (diklorometan) içinde süspanse edilmiş ve benzofenon imin (2,42 mL, 14,4 mmol) ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 8-16 saat süreyle karıştırılmıştır. Tepkime karışımı filtre edilmiş, 5 mL DCM ile yıkanmış ve organik çözelti 1x ile H₂O ve 1x tuzlu su ile (bir doymuş sulu sodyum klorür çözeltisi) yıkanmıştır. DCM, bir Hydromatrix marka diatomlu toprak yatağı üzerinde filtre edilerek ve kuruyana vakum ortamında konsantre edilmiştir. Ürün **16b**, bir yağ (2,83 g, %74) olup, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 268 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,5-8,0 (m, 10H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (q, 2H), 1,2 (t, 3H). Bakınız, O'Donnell ve diğerleri, J. Org. Chem. 47, 2663 (1982).

Her ne kadar bu sentez etil estere referansla açıklanmış olsa da, karşılık gelen metil ve tert-butil esterler, Şekil 6'da gösterilen şekilde, bu prosedürü uyarlayarak da yapılabilir.

Genel Prosedür B. Glisin Ketiminin Aktifleştirilmemiş Alkil Halitler ile Alkilasyonu

Şekil 7'ye atıfla, bileşik **16** (1 mmol), kuru THF (tetrahidrofuran) (5 mL) içinde argon altında çözölmüş ve -78

°C'ye soğutulmuştur. Bazın AIM çözeltisi, LiHMDS (lityum heksametildisilazan), THF (1,05 mL) içinde tepkime karışımına ilave edilmiş ve 45 dakika süreyle -78 °C'de karıştırılmış ve ardından bir alkil halid örneğin bileşik **4b** (1,05 mmol) kuru THF 3 mL içinde ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 30 dakika süreyle -78 °C'de karıştırılmış ve ardından oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmış ve 8-18 saat süreyle karıştırılmıştır. Arzu edilen ürün (bileşik **18**), tepkime karışımının 20 mL EtOAc (etil asetat) ile seyreltilmesi ve bu organik çözelti su ile ve ardından tuzlu su ile yıkanması ile izole edilmiştir. Organik çözelti, bir Hydromatrix marka diatomlu toprak yatağı kullanılarak kurutulmuş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, az miktardaki DCM içinde çözülmüş, kuru bir silika jel kolonuna uygulanmış, ve EtOAc/heksan (%1-5) karışımları ile elüte edilmiştir.

Genel Prosedür C. Amino Ester Ketiminin Alkil Halitler ile Alkilasyonu

Yine Şekil 7'ye atıfla, bileşik **18** (1 mmol) argon altında kuru THF (5 mL) içinde çözülmüş ve -78 °C'ye soğutulmuştur. Bir 0,5 M'lik bir KHMDS (potasyum heksametildisilazan) çözeltisi tolüen (1,05 mL) içinde tepkime karışımına ilave edilmiş ve 45 dakika süreyle -78 °C'de karıştırılmış ve ardından alkil halid R¹-X (1,05 mmol), örneğin benzil bromür, kuru THF 3 mL içinde ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 30 dakika süreyle -78 °C'de karıştırılmış ve ardından oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmış ve 8-18 saat süreyle karıştırılmıştır. Arzu edilen ürün (bileşik **19**), tepkime karışımının 20 mL EtOAc ile seyreltilmesi ve bu organik çözeltinin su ve ardından tuzlu su ile yıkanması ile izole edilmiştir. Organik çözelti, bir Hydromatrix marka diatomlu toprak yatağı kullanılarak kurutulmuş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, az miktardaki DCM içinde çözülmüş, kuru bir silika jel kolonuna uygulanmış, ve

EtOAc/heksan (%1-5) karışımları ile elüte edilmiştir.

Genel Prosedür D. *Glisin Ketiminin Aktive Edilmiş Alkil Halidlerle Alkilasyonu*

Şekil 9'a atıfla, bileşik **16** (1 mmol), argon altında kuru DCM (5 mL) içinde çözülmüştür. Krotıl bromür (1,5 mmol) ve BTPP (tert-butylimino-tri(pirrolidino)-fosforan, 1,5 mmol) tepkime karışımına ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 4-18 saat süreyle karıştırılmıştır. Arzu edilen ürün (bileşik **22**) tepkime karışımının bir çamursu halinde konsantre edilmesi, az miktardaki DCM içinde yeniden çözündürülmesi, bunun kuru bir silika jel kolonuna uygulanması ve EtOAc/heksan (%0,5-2) karışımları ile elüte edilmesiyle saflaştırılmıştır.

Genel Prosedür E. *Krotıl Yan Zincirinin Hidroborasyonu*

Yine Şekil 9'a atıfla, bir argon atmosferi altında [Ir(cod)Cl]₂ (34 mg, 0,05 mmol, 5 mol%) ve DPPM (bis(difenilfosfino)metan, 38 mg, 0,10 mmol, 10 mol%) kuru DCM (5 mL) içinde çözülmüştür. Pinakol boran (175 µL, 1,20 mmol) ve bileşik **21** (1 mmol) kuru DCM (5 mL) içinde çözülmüş ve ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime 1 mL MeOH/H₂O (1:1) ilavesi, tepkime karışımın vakum ortamında konsantre edilmesi, tepkime karışımın 20 mL EtOAc ile seyreltilmesi ve bu organik çözeltinin su ve ardından tuzlu su ile yıkanması ile baskılanmıştır. Organik çözelti, bir Hydromatrix marka diatomlu toprak yatağı kullanılarak kurutulmuş ve kuruyana kadar konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, az miktardaki DCM içinde çözülmüş, kuru bir silika jel kolonuna uygulanmış, ve EtOAc/heksan (%5-10) karışımları ile saf bileşik **19'**u elde etmek üzere elüte edilmiştir.

Genel Prosedür F. *Nitrojen Koruma Gruplarının Çıkarılması İçin Global Korumanın Kaldırılması Prosedürü*

Yine Şekil 9'a atıfla (ayrıca Şekil 7'de gösterilen), bileşik **19**, 6 N HCl/THF 2:1 ile çözülmüş ve 70 °C'de gece boyu

kariştırılmıştır. Bu tepkime karişımı soğutulmuş ve 3x EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözündürölmüş ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değişim reçinesi tapası
5 zerinden filtre edilmiştir. Bu tapa, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen rn 2 N NH₄OH ile elte edilmiştir. Bazik çözeltili vakumda kuruyana kadar konsantre edilmiş ve kalıntı, 10 mL 1 N HCl içerisinde çözündürölmüş ve saf bileşik **1**'i elde etmek üzere liyofilize edilmiştir.

10 **Genel Prosedür G. Alternatif Korumanın Kaldırılması Prosedürü**

İmin koruma grubunun çıkarılması için alternatif bir yöntem, şekil 12'de örneklendirilmektedir. Bu prosedüre göre, bileşik **33**, 1 N HCl içerisinde çözündürölmüş ve 2 saat süreyle oda sıcaklığında kariştırılmıştır. Bu tepkime karişımına 10
15 eşdeğer fenil boronik asit ve dietil eter ilave edilmiştir. Tepkime karişımı hızla oda sıcaklığında 12-18 saat süreyle kariştırılmıştır. Tabakalar ayrılmış ve sulu çözeltili 2x dietil eter ile yıkanmıştır. Sulu çözeltili, kuruyana kadar vakum ortamında konsantre edilmiş ve kalıntı 1 N HCl içinde çözülmüş
20 ve saf amin **37**'yi verecek şekilde liyofilize edilmiştir.

Genel Prosedür H. Aril Eter Alkil İyodrlerin Sentezi 25

şekil 11'e atıfla, fenol **23** (3,0 mmol) ve 3-bromo-1-propanol (3,75 mmol) 15 mL 2-butanon içinde çözülmüştür. Katı K₂CO₃ (6,0 mmol) ilave edilmiş ve tepkime geri akışta 18-24 saat süreyle
25 kariştırılmıştır. Karişım, oda sıcaklığına soğumaya bırakılmış ve EtOAc ile seyreltilmiş, 3x su ile ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözeltili, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve yağ 24' elde etmek üzere vakum ortamında konsantre edilmiştir. rn bileşiği **24**, LC/MS ve ¹H NMR ile
30 test edilmiş ve bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır.

Yine şekil 11'e atıfla, imidazol (6,0 mmol) ve trifenilfosfin (3,3 mmol) 15 mL DCM içinde çözülmüş ve argon altında 0 C'ye soğutulmuştur. İyodür (3,3 mmol) bu karişıma ilave edilmiş ve

10-15 dakika süreyle karıştırılmıştır. Alkil alkol **24** 10 mL DCM içinde ilave edilmiş ve tepkime karışımı oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmış ve ardından 12-18 saat süreyle karıştırılmıştır. Birkaç mL doymuş sodyum tiyosülfat çözeltisi, 10-15 mL su ile birlikte ilave edilmiş ve karışım 10-15 dakika süreyle karıştırılmıştır. Karışım ayrılmış ve organik tabaka 3x su ile ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözelti, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve bir katı kalıntıyı elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, az miktardaki DCM içinde çözülmüş, kuru bir silika jel kolonuna uygulanmış, ve EtOAc/heksan (%5-10) karışımları ile bileşik **25**'i elde etmek üzere elüte edilmiştir. Bu bileşik, burada tarif edilen sentez yöntemleri ile uygun şekilde bir alkilleyici ayıraç olarak yararlıdır.

Yukarıdaki tepkime ayrıca, benzer bir usulle hafif molar fazla içindeki reçineye bağlı trifenilfosfin kullanılarak da gerçekleştirilmiştir. Bu durumda, bu ürünler **25**, normal olarak silika jel üzerinde saflaştırma olmaksızın kullanılmıştır.

Genel Prosedür I. Boc-Korumalı Amino Alkil İyodürlerin Sentezi

31

Şekil 11'e atıfla, amino alkol **26**, 1,1 eşdeğer di-*tert*-butil dikarbonat ile DCM içinde oda sıcaklığında 2-4 saat süreyle muamele edilmesiyle Boc korumalı hale getirilmiştir. Karışım, 2x ile 1 N HCl ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözelti, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve bileşik **27**'yi elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiş, bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır.

Yine Şekil 11'e atıfla, bileşik **27**, 2,5 eşdeğer imidazol ve 1,1 eşd. *tert*-butil(kloro)dimetilsilan ile DMF içinde (*N,N*-dimetilformamit) oda sıcaklığında 12-18 saat süreyle muamele edilmiştir. Tepkime karışımı EtOAc ile seyreltilmiş ve bu organik karışım 3x su ile ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözelti, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve di-

korumalı bileşik **28**'i elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiş, bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır.

Ardından, bileşik **28**, oda sıcaklığında 36-48 saat süreyle karıştırılırken asetonitril içinde 2 eşdeğer di-*tert*-butil dikarbonat ve 0,2 eşdeğer dimetilaminopiridin ile muamele edilmiştir. Tepkime karışımı kuruyana kadar konsantre edilmiş ve kalıntı EtOAc içinde çözülmüştür. Bu çözelti, 3x ile 0,1 N HCl ve 1x tuzlu su ile yıkanmış, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve bileşik **29**'u elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiştir, bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır.

Sonrasında, bileşik **29**, THF içinde 1,5 eşd. TBAF (tetrabutylamonyum florür) argon altında oda sıcaklığında 3-5 saat süreyle ile muamele edilmiştir. Bu karışım EtOAc ile seyreltilmiş ve 3x su ile ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözelti, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve di-Boc bileşik **30**'u elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiş, bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır.

Son olarak, imidazol (6,0 mmol) ve trifenilfosfin (3,3 mmol), 15 mL DCM içinde çözülmüş ve argon altında 0 °C'ye soğutulmuştur. İyodür (3,3 mmol) bu karışıma ilave edilmiş ve 10-15 dakika süreyle karıştırılmıştır. Alkil alkol **30** 10 mL DCM içinde ilave edilmiş ve tepkime karışımı oda sıcaklığına ısınmaya bırakılmış ve ardından 12-18 saat süreyle karıştırılmıştır. Birkaç mL doymuş sodyum tiyosülfat çözeltisi, 10-15 mL su ile birlikte ilave edilmiş ve karışım 10-15 dakika süreyle karıştırılmıştır. Karışım ayrılmış ve organik tabaka 3x su ile ve 1x tuzlu su ile yıkanmıştır. Organik çözelti, magnezyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve bileşik **31**'i elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu kalıntı, az miktardaki DCM içinde çözülmüş, kuru bir silika jel kolonuna uygulanmış, ve EtOAc/heksan (%5-10) karışımları ile bileşik **31**'i elde etmek üzere elüte

edilmiştir. Bu bileşik, burada tarif edilen sentez yöntemleri ile uygun şekilde bir alkilleyici ayıraç olarak yararlıdır.

Genel Prosedür J. Seçici Boc Giderimi ve Elde Edilen Birincil Aminin Asilasyonu

- 5 Şekil 12'ye atıfla, bileşik **32**, %25-50 TFA (trifloroasetik asit)/DCM ile argon altında 12-16 saat süreyle muamele edilerek bileşik **33'**e dönüştürülür. Tepkime karışımı *vakum ortamında* kuruyana kadar konsantre edilir, birkaç mL DCM ilave edilir ve bu çözelti, kuruyana kadar yeniden konsantre edilir ve ardından
- 10 kalıntı birkaç saat süreyle *vakum ortamında* kurutulur ve ardından bir argon atmosferi altına yerleştirilir.

- Yine Şekil 12'ye atıfla, bu kalıntı 2-3 eşdeğer bir reçineye bağlı amin bazına, örneğin DCM içinde PS-DIEA'ya (diizopropiletilamin) ilave edilir. Buna, 1 eşd. bir açilleme
- 15 maddesi, örneğin asetik anhidrür veya benzoil klorür ilave edilir ve tepkime karışımı karıştırılır veya 12-16 saat süreyle çalkalanır. Tepkime karışımı filtre edilmiş ve reçine birkaç mL DCM ardından birkaç mL 1 N HCl/THF (1:2) ile yıkanmıştır. Filtratlar toplanmış ve ilave 1 N HCl ilave edilmiştir. Bu
- 20 karışım oda sıcaklığında 12-16 saat süreyle güçlü bir şekilde karıştırılmış ve organik tabaka sulu katmandan ayrılmıştır. Sulu çözelti 2x etil asetat ile yıkanmıştır. Pinakol ester Genel Prosedür G ile yukarıda tarif edilen şekilde çıkarılmış ve ortaya çıkan ham ürünler (bileşikler **38**, **39**, ve **40**) bir C₁₈
- 25 kolonu üzerinde %0,075 TFA'lı asetonitril/su gradyanları elüsyonu ile saflaştırılmıştır.

Genel Prosedür K. Amino Ester Ketiminin α -Bromo Asetattan Hazırlanması

- Şekil 6'ya atıfla, benzofenon imin (6,68 mL, 40,0 mmol) ve
- 30 tert-butil bromoasetat **15c** (5,9 mL, 40,0 mmol) 40 mL asetonitril içinde çözülmüştür. DIEA (6,95 mL, 40,0 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı 14 saat süreyle geri akışa kadar ısıtılmıştır. Tepkime karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş, %50

sulu asetik asit ilavesiyle nötrleştirilmiş ve 0 °C'ye soğutulmuştur. Ortaya çıkan katılar filtrasyon yoluyla toplanmış ve ardından soğuk etanol ile yıkanmıştır. Ürün **16c**, 9,05 g (%77) elde etmek üzere vakum ortamında kurutulmuş, bu, ilave arıtma olmaksızın kullanılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 296 (M+H), 240 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,5-8,0 (m, 10H), 4,5 (s, 2H), 1,4 (s, 9H). Bakınız, O'Donnell, Acc. Chem. Res. 37, 506 (2004).

Genel Prosedür L. Bileşik 4a'nın Hazırlanması

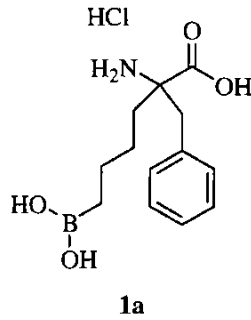
10 Şekil 6'ya atıfla, 2-(4-bromobutil)benzo[d][1,3,2]dioksaborol **17** (5,09 g, 20,0 mmol) kuru THF (20 mL) içinde çözülmüş, pinakol (2,39 g, 20,1 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı 2 saat süreyle argon altında oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı vakum ortamında konsantre edilmiş, 50 mL heksan kalıntıya eklenmiş ve 0 °C'de 2 saat süreyle soğutulmuştur. Katılar filtre edilmiş ve 25 mL heksan ile yıkanmıştır, filtrat ayrıca 300 mL heksan ile seyreltilmiş ve 0 °C'de gece boyunca soğutulmuştur. Yine, katılar filtre edilmiş ve 25 mL heksan ile yıkanmış, bir başka 20 300 mL heksan filtrata ilave edilmiş ve 0 °C'de 2 saat süreyle soğutulmuştur. Başka katı madde oluşmamış ve bu çözelti vakum ortamında konsantre edilmiş, vakum ortamında kurutulmuş ve ortaya çıkan berrak yağ **4a** (5,24 g, %99) argon altında 0 °C'de depolanmıştır. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,5 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 12H), 0,7 (t, 2H). 25

Genel Prosedür M. Bileşik 4b'nin hazırlanması

Yine Şekil 6'ya atıfla, bileşik **4a** (5,0 g, 19,0 mmol), kuru aseton (40 mL) içinde çözülmüş, sodyum iyodür (4,65 g, 31,0 mmol) ilave edilmiş ve tepkime karışımı oda sıcaklığında gece 30 boyunca argon altında karıştırılmıştır. Ortaya çıkan katılar filtre edilmiş ve dietil eter ile yıkanmıştır. Filtrat, bir viskoz yağa konsantre edilmiş, bu, 150 mL dietil eter ile seyreltilmiş, 2 x ile H₂O ve 1x tuzlu su ile yıkanmış, sodyum

sülfat üzerinde kurutulmuş ve vakum ortamında berrak bir renksiz yağ **4b'**ye (5,86 g, %99) konsantre edilmiştir. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,1 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 12H), 0,7 (t, 2H).

5 **Örnek 1.** 2-Amino-2-benzil-6-boroheksanoik asit hidroklorür (**1a**)



Bileşik **1a**, yukarıda gösterilmiş olup, Şekil 3'de gösterilen tepkime şeması yoluyla sentezlenmiştir (burada R¹, benzildir).
10 Fmoc-Gly-Wang reçinesi 2 üstündeki rezidüel serbest hidroksil grupları, 5,0 g (0,85 mmol/g, 4,25 mmol) reçine **2'**nin asetik anhidrür (1,0 mL, 10,6 mmol) ve DMAP (4-dimetilaminopiridin, 100 mg, 0,82 mmol) ile 50 mL NMP (*N*-metil-2-pirrolidon) içinde
15 1 saat süreyle muamele edilmesiyle asetilize edilmiştir. Reçine filtre edilmiş, 3x DCM ile, 3x MeOH (metanol) ve DCM ile, 3x MeOH ile, ardından 4x DCM ile dönüşümlü olarak yıkanmıştır. Bu reçine sonra, 75 mL %20 piperidin/DMF ile 30 dakika süreyle muamele edilmiş, ardından reçine yukarıda tarif
20 edilen şekilde filtre edilmiş ve yıkanmıştır. Reçineye bağlı amin, benzofenon imin (8,6 mL, 51,2 mmol) ve glasiyal asetik asit (2,2 mL, 38,4 mmol) ile 60 mL NMP içinde gece boyunca muamele yoluyla ketimin **3'**e dönüştürülmüş, daha sonra reçine, yukarıda tarif edilen şekilde filtrelenmiş ve yıkanmıştır.

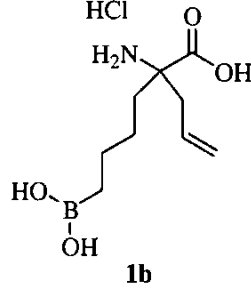
25 Yine Şekil 3'e atıfla, reçine **3**, 45 mL NMP içindeki bir bileşik **4a** (11,2 g, 42,6 mmol, 10 eşd.), TBAI (tetrabutylamonyum iyodür, 15,7 g, 42,5 mmol, 10 eşd.) ve BTPP (13,0 mL, 42,5 mmol, 10 eşd.) karışımı ile gece boyunca muamele

edilmiştir. Daha sonra reçine, reçine **5'**i elde etmek üzere yukarıda tarif edilen şekilde filtrelenmiş ve yıkanmış, bu, 5,39 g elde etmek üzere *vakum ortamında* kurutulmuştur. Daha sonra, 305 mg reçine **5** (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) 4 x 5 mL kuru THF ile bir argon atmosferi altında yıkanmıştır. 3,5 mL kuru THF, daha sonra tolüen içinde KHMDS (0,5 M, 1,8 mL, 0,90 mmol) bu reçineye ilave edilmiş ve oda sıcaklığında 45 dakika süreyle hafifçe karıştırılmıştır. Tepkime karışımı hızla bir argon atmosferi altında filtre edilmiş ve benzil bromür (214 µL, 1,8 mmol) 5 mL kuru THF içinde ilave edilmiş ve hafifçe 24 saat süreyle karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı filtre edilmiş, 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF, 3x DCM, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile ve 4x DCM ile bileşik **6'**yı elde etmek üzere yıkanmıştır, burada R¹, benzildir.

Yine Şekil 3'e atıfla, reçine **6**, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış ve ardından bu, 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Bu reçine, hızlıca %95 TFA/H₂O ile 2 saat süreyle muamele edilmiş ve filtrat toplanmış ve reçine TFA ve DCM ile yıkanmıştır. Yıkamalar tepkime filtrat ile toplanmış ve *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu kalıntı hızlı bir şekilde 6 N HCl/THF 2:1 için çözülmüş ve gece boyunca 70 °C'de karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı soğutulmuş ve 3x EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözündürülmüş ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değişim reçinesi tapası üzerinden filtre edilmiştir. Bu tapa, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen ürün 2 N NH₄OH ile elüte edilmiştir. Bazik çözelti, kuruyana kadar *vakum ortamında* konsantre edilmiş ve kalıntı 10 mL 1 N HCl içinde çözülmüş ve, kimyasal yapısı yukarıda gösterilen 44 mg bileşik **1a** elde etmek üzere liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 248 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 7,25-7,5 (m, 5H), 2,9-

3,1 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

Örnek 2. 2-allil-2-amino-6-boroheksanoik asit hidroklorür (**1b**)

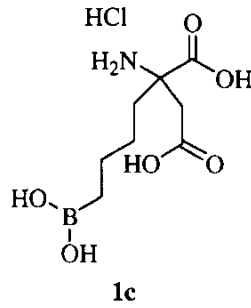


5 Tekrar Şekil 3'e atıfla (burada R¹, allildir), 300 mg reçine
5 (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) 4 x 5 mL kuru THF ile bir argon
atmosferi altında yıkanmıştır. 3,5 mL kuru THF, daha sonra
tolüen içinde KHMDS (0,5 M, 1,8 mL, 0,90 mmol) bu reçineye
ilave edilmiş, oda sıcaklığında 45 dakika süreyle hafifçe
10 karıştırılmıştır. Tepkime karışımı bir argon atmosferi altında
hızla filtrelenmiş ve alkilleyici madde, allil bromür (155 µL,
1,8 mmol) kuru THF 5 mL içinde ilave edilmiş, 24 saat süreyle
hafifçe karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı filtre edilmiş,
3x THF/H₂O 2:1, 3x THF, 3x DCM, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve
15 DCM, ve 4x DCM ile reçine **6** elde etmek üzere yıkanmıştır,
burada R¹, allildir.

Yine Şekil 3'e atıfla, reçine **6**, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış
ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında
muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF ve 4x DCM
20 ile yıkanmıştır. Bu reçine, hızlıca %95 TFA/H₂O ile 2 saat
süreyle muamele edilmiş ve filtrat toplanmış, reçine TFA ve
DCM ile yıkanmıştır. Yıkamalar tepkime filtrat ile toplanmış
ve vakum ortamında konsantre edilmiştir. Bu kalıntı hızlı bir
şekilde 6 N HCl/THF 2:1 için çözülmüş ve gece boyunca 70 °C'de
25 karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı soğutulmuş ve 3x EtOAc
ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde
konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözündürülmüş
ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değişim reçinesi tapası

üzerinden filtre edilmiştir. Bu tapu, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen ürün 2 N NH₄OH ile elüte edilmiştir. Bazik çözelti, kuruyana kadar vakum ortamında konsantre edilmiş ve kalıntı 10 mL 1 N HCl içinde çözülmüş ve, kimyasal yapısı yukarıda gösterilen 11 mg bileşik **1b'**yi elde etmek üzere liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 198 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 5,7-5,8 (m, 1H), 5,0-5,1 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

Örnek 3. 2-Amino-2-(4-borobutil)süksinik asit hidroklorür (**1c**)

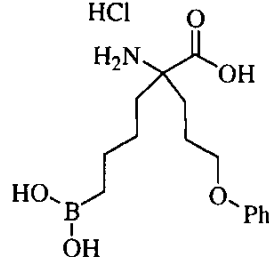


Tekrar Şekil 3'e atıfla (burada R¹ = karboksimetil), 300 mg reçine **5** (0,60 mmol/g, 0,18 mmol) 4 x 5 mL kuru THF ile bir argon atmosferi altında yıkanmıştır. 3,5 mL kuru THF, daha sonra tolüen içinde KHMDS (0,5 M, 1,8 mL, 0,90 mmol) bu reçineye ilave edilmiş, oda sıcaklığında 45 dakika süreyle hafifçe karıştırılmıştır. Tepkime karışımı bir argon atmosferi altında hızla filtrelenmiş ve allyl bromür (265 µL, 1,8 mmol) kuru THF 5 mL içinde ilave edilmiş, 24 saat süreyle hafifçe karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı filtre edilmiş, 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF, 3x DCM, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM, ve 4x DCM ile reçine **6'**yi elde etmek üzere yıkanmıştır.

Yine Şekil 3'e atıfla, reçine **6**, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Bu reçine, hızlıca %95 TFA/H₂O ile 2 saat süreyle muamele edilmiş ve filtrat toplanmış, reçine TFA ve DCM ile yıkanmıştır. Yıkamalar tepkime filtrat ile toplanmış ve vakum ortamında konsantre edilmiştir. Bu kalıntı hızlı bir

şekilde 6 N HCl/THF 2:1 için çözülmüş ve gece boyunca 70 °C'de karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı soğutulmuş ve 3x EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözündürülmüş ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değişim reçinesi tapası üzerinden filtre edilmiştir. Bu tapa, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen ürün 2 N NH₄OH ile elüte edilmiştir. Bazik çözelti, kuruyana kadar vakum ortamında konsantre edilmiş ve kalıntı 10 mL 1 N HCl içinde çözülmüş ve, kimyasal yapısı yukarıda gösterilen 24 mg bileşik **1c'**yi elde etmek üzere liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 216 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 2,5-2,7 (m, 2H), 1,9 (t, 2H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

Örnek 4a. 2-Amino-6-(boro-2-(3-fenoksipropil)heksanoik asit hidroklorürün (1d) Katı Faz Sentezi



1d

Bileşik **1d**, yukarıda tarif edilmekte olup, reçine **3'**ten Şekil 4'de gösterilen şekilde sentezlenmiştir. Reçine 3 (502 mg, 0,33 mmol), 3-fenoksipropil bromür (0,525 µL, 3,3 mmol), TBAI (1,23 g, 3,3 mmol), ve BTPP (1,01 mL, 3,3 mmol) ile, 5 mL NMP içinde oda sıcaklığında 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Reçine filtre edilmiş, 3x DCM ile, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x MeOH ile, ardından 4x DCM ile reçine **7'**yi elde etmek üzere yıkanmıştır. Bu, ayrıca, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O (2:1), 3x THF, ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Ortaya çıkan hidroklorür tuzu

reçinenin %10 DIEA/DCM ile 5 dakika süreyle muamele edilmesi ile nötrleştirilmiş ve reçine 8, 3x DCM ile, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x MeOH ile, ardından 4x DCM ile yıkanmıştır.

5 Yine Şekil 4'e referansla, 3,4-diklorobenzaldehit (0,87 g, 5,0 mmol) 6 mL trimetilorto-format/NMP (2:1) içinde çözölmüş, reçine 8'e ilave edilmiş ve gece boyunca karıştırılmıştır. Reçine filtre edilmiş ve 3x DCM, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x DCM ile reçine 9'u elde etmek üzere yıkanmıştır.

10 Bu, ayrıca, bileşik 4a (1,02 g, 3,3 mmol) ve BTPP (1,01 mL, 3,3 mmol) ile 5 mL NMP içinde 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Bu reçine filtre edilmiş, 3x DCM ile, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x MeOH ile, ardından 4x DCM ile reçine 10'u elde etmek üzere yıkanmıştır.

15 Sonra, reçine 10, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Bu reçine, hızlıca %95 TFA/H₂O ile 2 saat süreyle muamele edilmiş ve filtrat toplanmış, reçine TFA ve DCM ile

20 yıkanmıştır. Yıkamalar tepkime filtrat ile toplanmış ve *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu kalıntı hızlı bir şekilde 6 N HCl/THF 2:1 için çözölmüş ve gece boyunca 70 °C'de karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı soğutulmuş ve 3x EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde

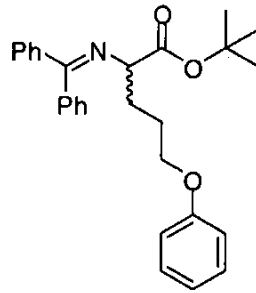
25 konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözöndürölmüş ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değışim reçinesi tapası üzerinden filtre edilmiştir. Bu tapa, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen ürün, bileşik 1d, 2 N NH₄OH ile elöte edilmiştir. Bazik çözelti, kuruyana kadar *vakum ortamında*

30 konsantre edilmiş ve kalıntı 10 mL 1 N HCl içinde çözölmüş ve, kimyasal yapısı yukarıda gösterilen 23 mg bileşik 1d'yi elde etmek üzere liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 292 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 7,0-7,4 (m, 5H), 3,8 (m, 2H),

1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 6H), 0,7 (t, 2H).

Örnek 4b. 2-Amino-6-(boro-2-(3-fenoksipropil)heksanoik asit hidroklorürün (**1d**) Çözeltili-Faz Sentezi

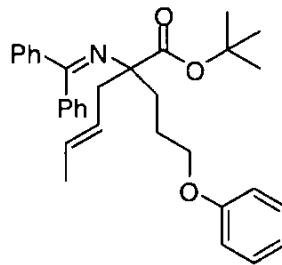
Yukarıda tarif edilen bileşik Id'nin katı faz sentezine bir alternatif olarak, bu, ayrıca Şekil 8'de özetlenen tepkime şeması ile de gerçekleştirilmiştir (burada R¹ = fenoksipropil).
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-5-fenoksipentanoat (**20d**)



20d

Şekil 8'e atıfla, bileşik **20d**, 0,60 g (%69), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 430 (M+H), 374 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 15H), 4,0 (t, 1H), 3,9 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(3-fenoksipropil)heks-4-enoat (**21d**)

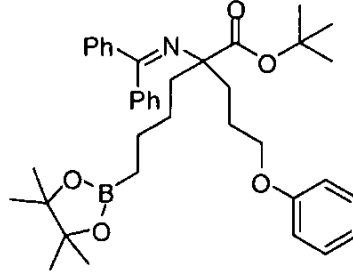


21d

Ardından, bileşik **21d**, 0,56 g (%83), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 484 (M+H), 428 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2

(m, 15H), 5,4 (m, 2H), 4. 3,9 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(3-fenoksipropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19d**)



19d

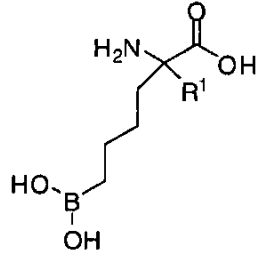
Ondan sonra, 0,08 g (%40) **19d** yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 612 (M+H), 556 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 3,8-4,0 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

Son olarak, boronat ester **19d**, Şekil 8'de gösterilene benzer bir yöntemdeki 2-amino-6-boro-2-(3-fenoksipropil)heksanoik asit trifloroasetatı üretmek için hidrolize edilmiştir. Bu bileşik, 10 mg'lık bir berrak cam halinde, aşağıdaki modifikasyon ile Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir: Nihai bileşik, bir C₁₈ kolonu üzerinde %0,075 TFA ekli asetonitril/su gradyanı elüsyonu ile ters-faz HPLC yoluyla saflaştırılmıştır. Buna uygun olarak, trifloroasetik asit tuzu, izole edilmiştir (hidroklorür değil). MS (LC/MS, ESI): 292 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 4,0 (t, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 6H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H). TFA eklenti tuzu, hidroklorür tuzuna, başka bir deyişle, bileşik **1d**'ye, konvansiyonel asit/baz ekstraksiyon yöntemleri kolayca dönüştürülebilir.

Örnekler 5-23

Aşağıda Tablo 1'te sayılan bileşikler, yukarıda bileşik **Id** için tarif edilene benzer şekilde sentezlenmiştir. Tablo 1'de, her bir bileşik aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir (Tablo'daki

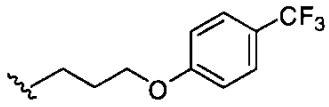
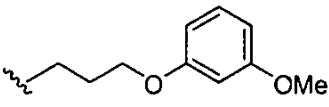
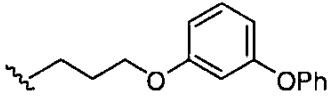
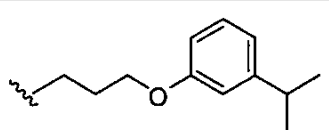
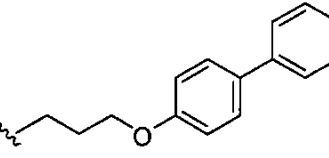
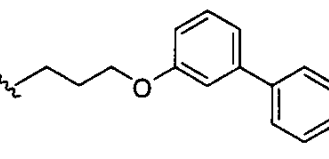
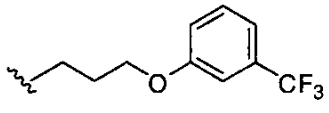
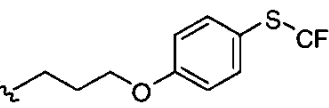
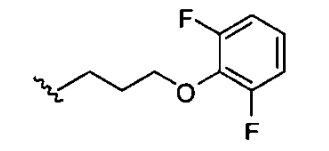
her bir örnek farklı bir R¹ grubu yapısına sahiptir):

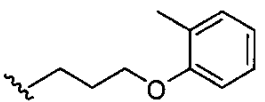


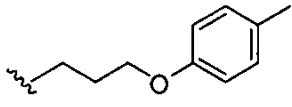
Tablo 1.

5

Örnek No.	Bileşik No.	R ¹	İzole edilen miktar	MS Verileri	Fiziksel Görünüş
5	1e		47 mg	290	Berrak cam
6			20 mg	344	Beyaz topaklı toz
7	1g		20 mg	340	Beyaz topaklı toz
8	1h		50 mg	328	Beyaz topaklı toz
9	1i		16 mg	355	Hafif bronz toz
10	1j		12 mg	354	Berrak cam

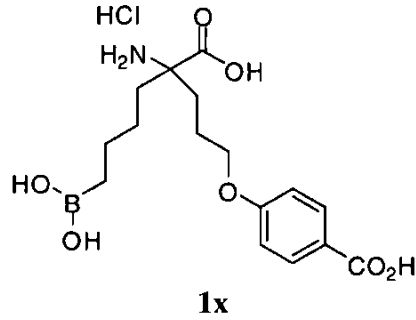
11	1k		8 mg	378	Beyaz toz
12	1l		8 mg	340	Beyaz toz
13	1m		19 mg	402, 384	Açık bronz toz
14	1n		5 mg	352, 334	Berrak cam
15	1o		8 mg	386, 368	Berrak cam
16	1p		18 mg	386, 368	Berrak cam
17	1q		23 mg	379, 360	Açık bronz toz
19	1s		2,5 mg	410, 392	Beyaz toz
21	1u		12 mg	346, 233	Beyaz toz

22	1v		15 mg	324, 306	Beyaz toz
----	-----------	---	-------	-------------	-----------

23	1w		20 mg	324, 306	Beyaz toz
----	-----------	---	-------	-------------	--------------

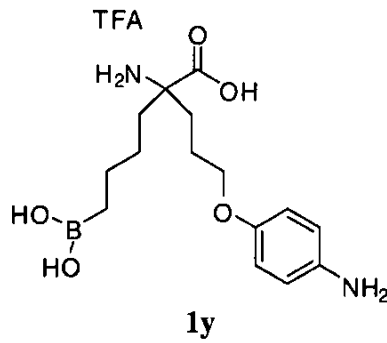
Örnek 24. 4-(4-Amino-8-boro-4-karboksioktiloksi)benzoik asit hidroklorür (Ix)

5

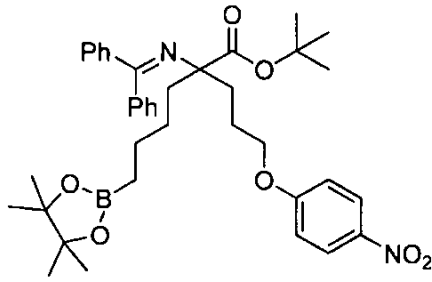


Bileşik **1x**, 100 mg berrak cam halinde, yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak sentezlenmiştir. MS (LC/MS, ESI): 336 (M-H₂O+H), 354 (M+H).

10 **Örnek 25.** 2-Amino-2-(3-(4-aminofenoksipropil)-6-boroheksanoik asit trifloroasetat (**1y**)



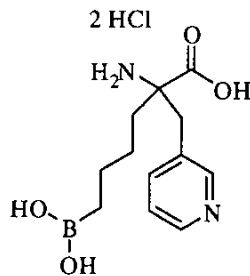
Bileşik **1y**, aşağıda gösterilen 150 mg bileşik **19i**'nin, HOAc/H₂O/THF (1:1:1) ile 1 saat süreyle muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Ardından, 90 mg ara ürün, metanol içinde 25 mg %10 Pd/C ve 0,6 g amonyum format ile oda sıcaklığında 15 dakika süreyle katalitik transfer hidrojenasyonuna tabi tutulmuştur (nitro grubunu bir amino grubuna indirgemek için).



19i

Katalizör filtre edilmiş ve çözelti, kalıntıyı elde etmek üzere kuruyana kadar *vakum ortamında* konsantre edilmiştir, bu kalıntı, 70 °C'de 5 saat süreyle 6 N HCl'ye tabi tutulmuştur. Bu tepkime karışımı kuruyana kadar konsantre edilmiş ve bileşik **1y**, bir C₁₈ kolonu üstünde bir asetonitril/su gradyanı ile %0,075 TFA varlığında elüte edilmiştir. Fraksiyonların liyofilizasyonundan sonra, 27 mg bileşik **1y** açık bir bronz toz olarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 307 (M-H₂O+H), 325 (M+H).

Örnek 26. 2-Amino-6-(boro-2-(piridin-3-ilmetil)heksanoik asit hidroklorür (**1z**)



1z

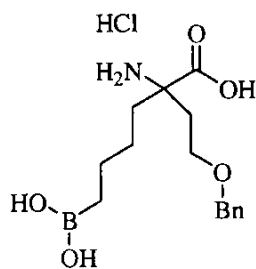
Bileşik **1z**, Şekil 5'de gösterilen şekilde (burada R¹ = piridilmetil) reçine **5**'ten sentezlenmiştir. Reçine **5** (0,504 g, 0,30 mmol), 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O (2:1), 3x THF, ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Ortaya çıkan hidroklorür tuzu reçinenin %10 DIEA/DCM ile 5 dakika süreyle muamele edilmesi ile nötrleştirilmiş ve reçine

11, 3x DCM ile, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x MeOH ile ve ardından 4x DCM ile yıkanmıştır.

Ardından, 3,4-diklorobenzaldehit (0,71 g, 4,1 mmol) 6 mL trimetilortoformat/NMP (2:1) içinde çözölmüş ve bu, reçine
5 **11'**e ilave edilmiş ve gece boyunca karıştırılmıştır. Reçine filtre edilmiş ve 3x DCM, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM, 3x DCM ile reçine **12'**yi Şekil 5'de gösterilen şekilde elde etmek üzere yıkanmıştır. Bu, ayrıca, 3-(bromometil)piridin hidrobromür (0,152 g, 0,60 mmol) ve BTPP (0,36 mL, 1,20 mmol)
10 ile 5 mL NMP içinde 24 saat süreyle muamele edilmiştir. Bu reçine filtre edilmiş, 3x DCM ile, 3x dönüşümlü olarak MeOH ve DCM ile, 3x MeOH ile, ardından 4x DCM ile reçine **13'**u elde etmek üzere yıkanmıştır.

Yine Şekil 5'e atıfla, reçine **13**, 3x THF/H₂O 2:1 ile yıkanmış
15 ve ardından 1 N HCl/THF 1:2 ile 4 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiş, daha sonra 3x THF/H₂O 2:1, 3x THF ve 4x DCM ile yıkanmıştır. Bu reçine, hızlıca %95 TFA/H₂O ile 2 saat süreyle muamele edilmiş ve filtrat toplanmış, reçine TFA ve DCM ile yıkanmıştır. Yıkamalar tepkime filtrat ile toplanmış
20 ve *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu kalıntı hızlı bir şekilde 6 N HCl/THF 2:1 için çözölmüş ve gece boyunca 70 °C'de karıştırılmıştır. Bu tepkime karışımı soğutulmuş ve 3x EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Sulu katman, bir çamursu halinde konsantre edilmiş ve 5 mL 1 N HCl içinde yeniden çözöndürölmüş
25 ve asidik formdaki bir Dowex 50WX8 iyon değışim reçinesı tapası üzerinden filtre edilmiştir. Bu tapa, H₂O ile yıkanmış ve ardından arzu edilen ürün 2 N NH₄OH ile elöte edilmiştir. Bazık çözelti vakumda kuruyana kadar konsantre edilmiş ve kalıntı,
10 mL 1 N HCl içinde çözölmüş ve 50 mg bileşik **1z** elde etmek
30 üzere liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 249 (M-H₂O+H); 231 (M-2H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 8,65 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (m, 1H), 3,2-3,5 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 6H), 0,7 (t, 2H).

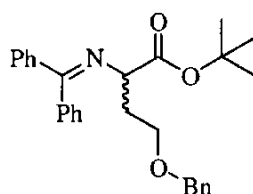
Örnek 27. 2-Amino-2-(benziloksietil)-6-boroheksanoik asit hidroklorür (**1aa**)



1aa

Bileşik **1aa**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür
5 yoluyla sentezlenmiştir.

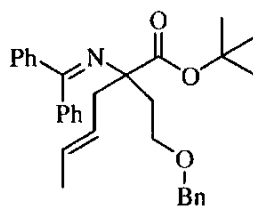
tert-Butil 3-(benziloksi)-2-(difenilmetilenamino)butanoat
(**20aa**)



20aa

10 Bileşik **20aa**, 0,37 g (%86), yukarıda tarif edilen Genel
Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 430
(M+H), 374 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m,
15H), 4,6 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 3,4 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4
(s, 9H).

15 *tert*-Butil 2-(benziloksietil)-2-(difenilmetilenamino)heks-4-
enoat (**21aa**)

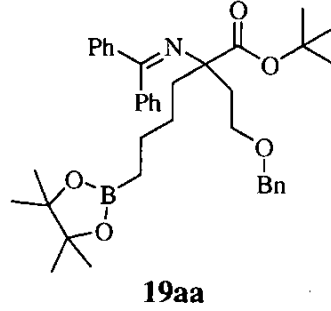


21aa

Bileşik **21aa**, 0,37 g (%80), yukarıda tarif edilen Genel

Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 484 (M+H), 428 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 5,4 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

5 tert-Butil 2-(benziloksietil)-2-(difenilmetilenamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19aa**)

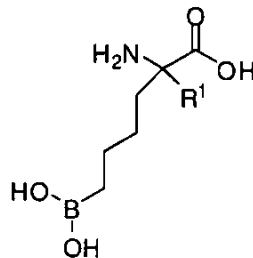


Bileşik **19aa**, 0,23 g (%47), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 612 (M+H), 556 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 4,7 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

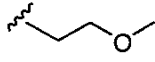
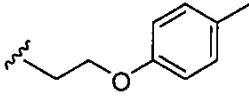
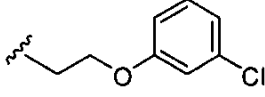
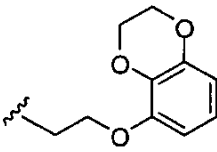
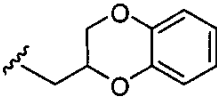
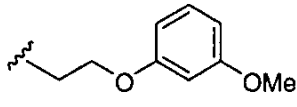
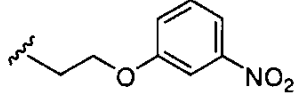
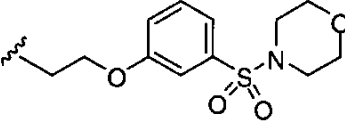
Son olarak,, yapısı yukarıda gösterilen bileşik **1aa** 68 mg (%53), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 292 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

Örnekler 28 - 35

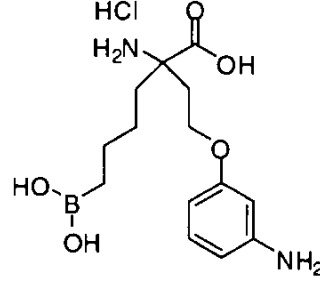
Aşağıda Tablo 2'te sayılan bileşikler, yukarıda bileşik **1aa** için tarif edilene benzer şekilde sentezlenmiştir. Tablo 2'de, her bir bileşik aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir (Tablo'daki her bir örnek farklı bir R¹ grubu yapısına sahiptir):



Tablo 2.

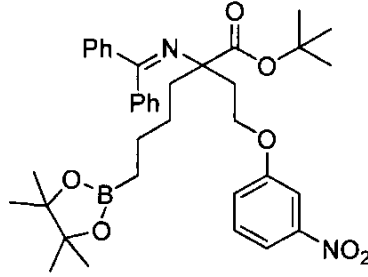
Örnek No.	Bileşik No.	R ¹	İzole edilen miktar	MS Verileri	Fiziksel Görünüş
28	1ab		100 mg	234, 216	Berrak cam
29	1ac		19 mg	310, 292	Berrak cam
30	1ad		70 mg	330, 312	Açık bronz toz
31	1ae		30 mg	354, 336	Açık bronz toz
32	1af		8 mg	324, 306	Berrak cam
33	1ag		31 mg	326, 308	Berrak cam
34	1ah		9 mg	341, 323	Açık sarı toz
35	1ai		12 mg	445, 427	Berrak cam

asit hidroklorür (**1aj**)



1aj

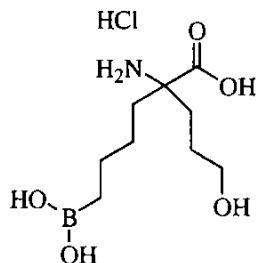
- 5 Bileşik **19aj** (88 mg), aşağıda gösterilmiş olup, 3 mL THF içinde çözülmüş ve 20 mg %10 Pd/C ilave edilmiştir, ardından tepkime karışımı üzerine bir H₂ atmosferi dahil edilmiştir.



19aj

- Bu, 4 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır.
- 10 Hidrojenasyon reaksiyonu, imini ikincil bir amine, nitro grubunu bir amino grubuna indirgemıştır. Reaksiyon karışımı, Celite marka diatomlu toprak üzerinde filtre edilmiş ve çözücü, vakumla çıkarılmıştır. Kalıntı, 0,5 mL 1 N HCl ilaveli THF içinde yeniden çözülmüş ve 50 mg %10 Pd/C'li bir Parr
- 15 hidrojenasyon cihazına yerleştirilmiştir. 50 psi H₂ gazı verilmiş ve tepkime karışımı, 18 saat boyunca kuvvetlice çalkalanmıştır. Reaksiyon karışımı tekrar Celite marka diatomlu toprak üzerinde süzölmüş ve çözücü, vakum ortamında konsantre edilmiş ve kalıntı 6 M HCl içinde çözülmüş, açık
- 20 bronz bir katı şeklinde 20 mg bileşik **1aj**'yi elde etmek üzere 4 saat süreyle ısıtılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 293 (M-H₂O+H) 311 (M+H).

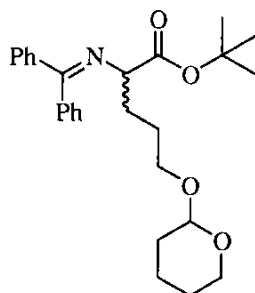
Örnek 37. 2-Amino-6-boro-2-(3-hidroksipropil)heksanoik asit hidroklorür (**1ak**)



1ak

5 Bileşik **1ak**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

tert-Butil 3-(benziloksi)-2-(difenilmetilenamino)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)pentanoat (**20ak**)



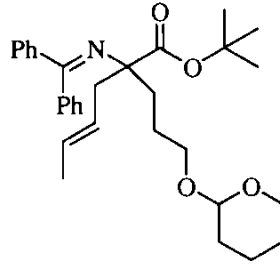
20ak

10

Bileşik **20ak**, 0,44 g (%50), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 438 (M+H), 382 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,3-2,0 (m, 8H), 1,4 (s, 9H).

15

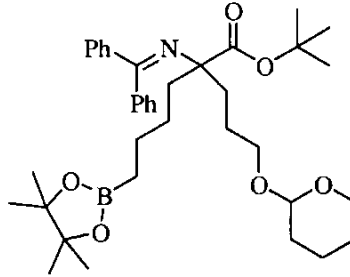
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)propilheks-4-enoat (**21ak**)



21ak

Bileşik **21ak**, 0,44 g (%90), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 492 (M+H), 436 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 4H), 2,2-2,5 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3-2,0 (m, 8H).

tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(3-tetrahidro-2H-piran-2-iloksi(propil))-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19ak**)

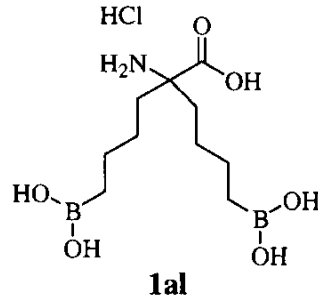


19ak

Bileşik **19ak**, 0,32 g (%58), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 620 (M+H), 564 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 4,9 (m, 1H) 4,4 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 4H), (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,3-2,0 (m, 8H). 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

Son olarak, 75 mg (%54) yapısı yukarıda gösterilen bileşik **1ak**, yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 216 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,6 (m, 2H), 2,0 (m, 2H) 1,4-1,8 (m, 8H), 0,8 (t, 2H).

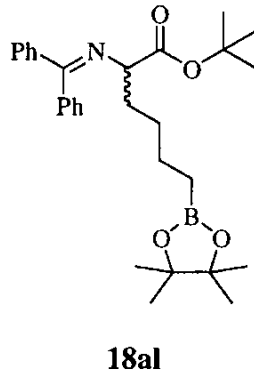
Örnek 38. 2-Amino-6-boro-2-(4-borobutil)heksanoik asit (**1a1**)



5 Bileşik **1a1**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

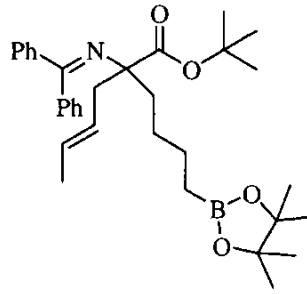
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**20a1**)

10



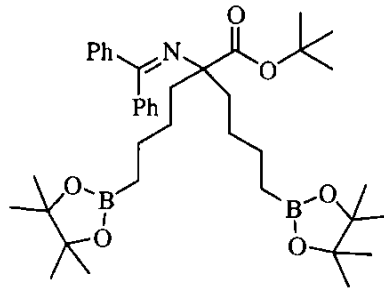
15 Bileşik **18a1**, 0,66 g (%69), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 478 (M+H), 422 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,0 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

20 *tert*-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)butil)heks-4-enoat (**21a1**)



21a1

Bileşik **21a1**, 0,36 g (%49), yukarıda tarif edilen Genel
 5 Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 532
 (M+H), 476 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m,
 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,0 (d,
 3H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).
 tert-Butil-2-(difenilmetilenamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioksaborolan-2-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-
 10 oksaborolan-2-il)butil)heksanoat (**19a1**)



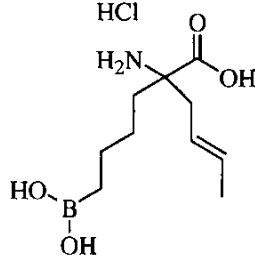
19a1

Bileşik **19a1**, 75 mg (%34), yukarıda tarif edilen Genel
 15 Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 660
 (M+H), 604 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m,
 10H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,3-1,7 (m, 8H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (s,
 24H), 0,9 (t, 2H), 0,85 (t, 2H).

Son olarak, 12 mg (%35) bileşik **1a1** yukarıda tarif edilen
 Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS,
 ESI): 240 (M-2H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 2,0 (m, 4H)

1,4-1,8 (m, 8H), 0,8 (t, 4H).

Örnek 39. 2-Amino-2-(4-borobutil)heks-4-enoik asit hidroklorür (**1am**)



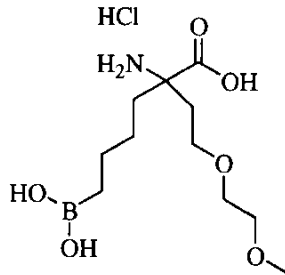
5

1am

Bileşik **1am**, 15 mg (%20), yukarıda ele alınan **21a1**'den, yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 212 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 5,4 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4-1,8 (m, 6H), 0,9 (t, 2H).

10

Örnek 40. 2-Amino-6-boro-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)heksanoik asit hidroklorür (**1an**)



1an

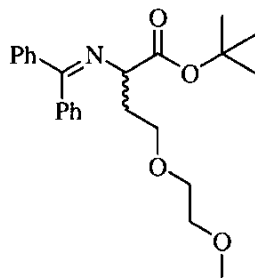
15

Bileşik **1an**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

tert-Butil

2-(difenilmetilenamino)-4-(2-

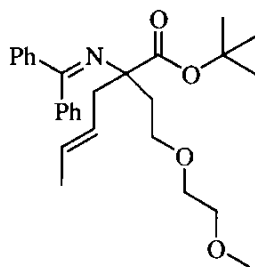
metoksietoksi)butanoat (**20an**)



20an

Bileşik **20an**, 0,58 g (%36), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 398 (M+H), 342 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,1 (t, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (br s, 6H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H).

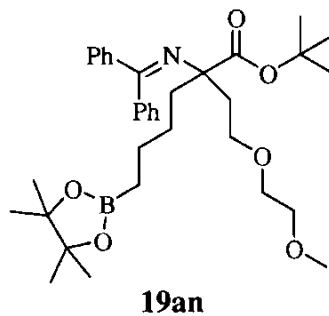
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)heks-4-enoat (**21an**)



21an

Bileşik **21an**, 0,40 g (%61), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 452 (M+H), 396 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (br s, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).

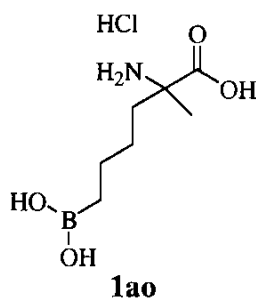
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-(2-(2-metoksietoksi)etil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19an**)



Bileşik **19an**, 0,31 g (%60), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür D kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 580 (M+H), 524 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (br s, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,7 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

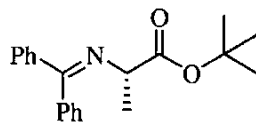
Son olarak, 35 mg (%21) bileşik **1an** yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 260 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,5 (s, 3H), 3,2-3,4 (br 2, 6H), 2,5 (m, 2H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 0,8 (t, 2H).

Örnek 41. 2-Amino-6-boro-2-metilheksanoik asit hidroklorür (**1ao**)



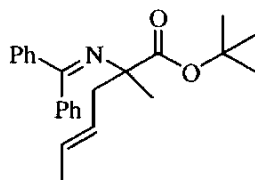
Bileşik **1ao**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

(S)-tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)propanoat (**20ao**)



20ao

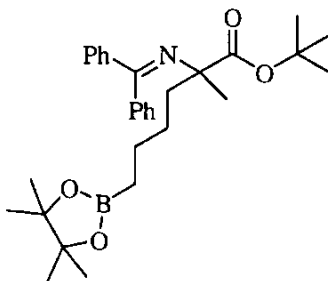
Bileşik **20ao**, 1,76 g (%91), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür A kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 310 (M+H), 254 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,1 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,4 (s, 9H). *tert*-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-metilheks-4-enoat (**21ao**)



21ao

Bileşik **21ao**, 0,61 g (%82), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 364 (M+H), 308 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H).

tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19ao**)



19ao

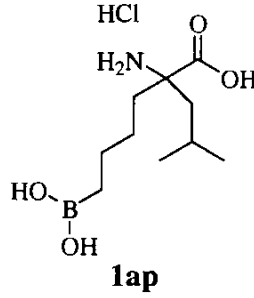
Bileşik **19ao**, 0,49 g (%59), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 492 (M+H), 436 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m,

10H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

Son olarak, bileşik **1ao**, 82 mg (%38), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI):

5 172 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,8 (t, 2H).

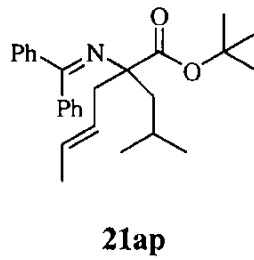
Örnek 42. 2-Amino-6-boro-2-izobutilheksanoik asit hidroklorür (**1ap**)



10 Bileşik **1ap**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

(S)-tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-4-metilpentanoat
(**20ap**)

15

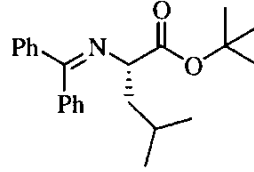


Bileşik **20ap**, 0,79 g (%100), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür A kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 352

20 (M+H), 296 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,0 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,8 (dd, 6H).

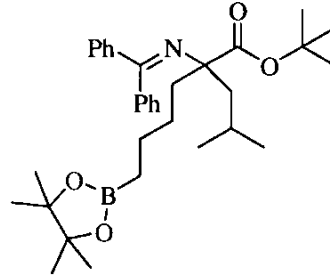
tert-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-izobutiheks-4-enoat

(**21ap**)



20ap

- 5 Bileşik **21ap**, 0,70 g (%81), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 406 (M+H), 350 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 0,9 (dd, 6H).
- 10 *tert*-Butil 2-(difenilmetilenamino)-2-izobutil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19ap**)



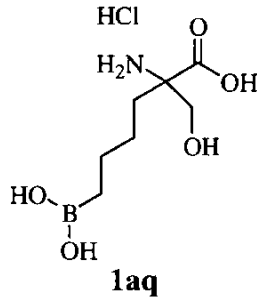
19ap

- 15 Bileşik **19ap**, 0,51 g (%58), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 534 (M+H), 478 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 1,9-2,1 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (dd, 6H), 0,8 (t, 2H).

- 20 Son olarak, bileşik **1ap**, 0,16 g (%63), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 214 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 1,9-2,1 (m, 4H), 1,4-1,8 (m, 5H), 0,9 (dd, 6H), 0,7 (t, 2H).

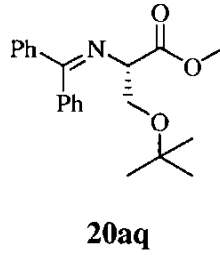
Örnek 43. 2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit

hidroklorür (**1aq**)



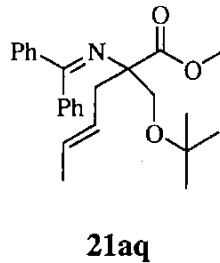
5 Bileşik **1aq**, yukarıda gösterilmekte olup, aşağıdaki prosedür yoluyla sentezlenmiştir.

(S)-metil 3-tert-butoksi-2-(difenilmetileneamino)propanoat (**20aq**)



10 Bileşik **20aq**, 0,71 g (%88), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür A kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 340 (M+H), 284 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

15 metil 2-(tert-butioksimetil)-2-(difenilmetileneamino)heks-4-enoat (**21aq**)

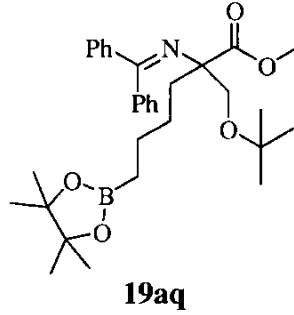


Bileşik **21aq**, 0,67 g (%82), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 393 (M+H), 338 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m,

10H), 5,4 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,25 (s, 9H).

Metil 2-(tert-butioksimetil)-2-(difenilmetileneamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19aq**)

5



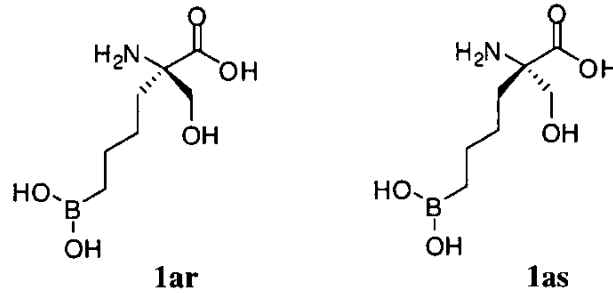
Bileşik **19aq**, 0,55 g (%63), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 522 (M+H), 466 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,9-4,1 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).

10

Son olarak, bileşik **1aq**, 29 mg (%56), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 170 (M-2H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,9-4,1 (dd, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,7 (t, 2H).

15

Örnekler 44 ve 45. (R)-2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit (**1ar**) ve (S)-2-Amino-6-boro-2-(hidroksimetil)heksanoik asit (**1as**)

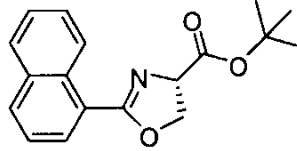


20

Her iki bileşik **1ar** ve **1as**, Şekil 15'de sentezlenen bileşiklere benzer bir tarzda, aşağıda detaylı olarak tarif

edilen şekilde hazırlanmıştır.

(S)-tert-Butil 2-(naftalin-1-il)-4,5-dihidooksazol-4-karboksilat (**46**)



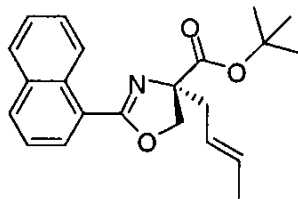
5

46

1-Naftoil klorür (0,97 g, 5,1 mmol) ve ser-OtBu HCl (1,00 g, 5,06 mmol), kuru DCM (30 mL) içinde çözülmüş ve Et₃N (1,5 mL, 10,76 mmol) ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 4 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmış, DCM ile seyreltilmiş, 3x 1 N HCl ile, 1x tuzlu su ile yıkanmış ve MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve kuruyana kadar 1,51 g (%100) bir beyaz katı elde etmek üzere vakum ortamında konsantre edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 316 (M+H), 250 (M-tBu+H).

Bu tepkime ürünü, (dietilamino)sülfür triflorür (0,79 mL, 6,0 mmol) ile kuru DCM (20 mL) içinde argon altında -78 °C'de 2-8 saat süreyle muamele edilmiştir. Soğuk çözelti, ilave kuru DCM ile seyreltilmiş ve doymuş NaHCO₃ çözeltisi içine dökülmüş ve 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Tabakalar ayrılmış ve sulu katman 3x DCM ile yıkanmış, organik tabaka 1x tuzlu su ile yıkanmış ve MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve kuruyana kadar vakumda konsantre edilmiştir. Ürün, silika jel kromatografi yoluyla %1-10 etil asetat/heksan elüsyonu ile 0,99 g (%66) bileşik **46'**yı bir yağ şeklinde elde etmek üzere saflaştırılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 298 (M+H), 242 (M-tBu+H).

(R)-tert-Butil 4-(but-2-enil)-2-(naftalin-1-il)-4,5-dihidooksazol-4-karboksilat (**47b**)



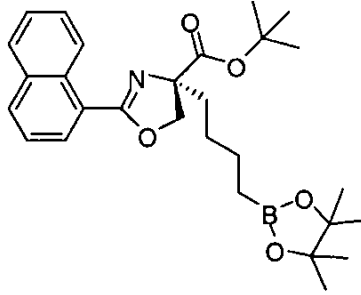
47b

Bileşik **46** (0,46 g, 1,5 mmol) argon altında kuru DCM (4 mL) içinde çözülmüş ve 25 mg (0,033 mmol) bileşik **45** ve 0,93 g (7,68 mmol) krotıl bromür ilave edilmiş ve karışım 0 °C'ye soğutulmuştur. Bu karışıma 1,25 g (7,50 mmol) CsOH hidrat ilave edilmiş ve karışım güçlü bir şekilde 0 °C'de 12-16 saat süreyle karıştırılmıştır. Tepkime, 5 mL 1 N HCl ilavesiyle baskılanmış ve ilave DCM ile seyreltilmiştir. Tabakalar ayrılmış ve organik tabaka 1x 1 N HCl ile ve 1 x tuzlu su ile yıkanmış ve MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve kuruyana kadar vakumda konsantre edilmiştir. Ürün, %1-3 etil asetat/heksan elüsyonu ile 0,24 g (%46) bileşik **47b'**yi bir berrak yağ şeklinde elde etmek üzere silika jel kromatografi yoluyla saflaştırılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 298 (M+H), 242 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,5-8,4 (m, 7H), 5,5 (m, 2H), 4-4,4 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,1 (d, 3H), 1,45 (s, 9H).

Bu ürünün kiralite analizi, %40'lık enantiyomerik fazlalığın olduğunu göstermiştir. Zıt enantiyomer de, katalizör için zıt antipodun kullanılması dışında aynı prosedürle elde edilmiştir.

Alternatif olarak, bileşik **47'**nin hem R hem de S enantiyomerleri, bileşik **46'**nin aşağıdaki şekilde alkilasyonu ile elde edilmiştir. Bileşik **46** (0,82 g, 2,8 mmol), kuru DCM (10 mL) içinde argon altında çözülmüştür. 0,42 mL (3,5 mmol) krotıl bromür ve 1,07 mL (3,5 mmol) BTPP ilave edilmiştir. Karışım 12-16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmış ve ardından kuruyana kadar vakumda konsantre edilmiştir. Ürün, %1-3 etil asetat/heksan elüsyonu ile 0,93 g (%96) rasemik

bileşik **47'**yi bir berrak yağ şeklinde elde etmek üzere silika jel kromatografi yoluyla saflaştırılmıştır. Bileşik **47'**nin enantiyomerleri, bir Chiralpak AD-H kromatografi kolonu üzerinde 500 mg bileşik **47'**yi %10etanol/karbon dioksit ile, 79
5 mg pik 1 (**47a**) ve 150 mg pik 2 (**47b**) elde etmek üzere elüte edilmesiyle ayrılmıştır. Bu iki ürünün kiral analizi, enantiyomerik fazlanın her biri için >%98 olduğunu göstermiştir.



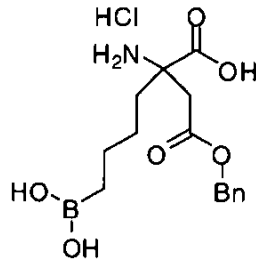
48b

10 Bileşik **47b** (150 mg) yukarıda gösterilen Genel Prosedür E'de tarif edilen şekilde, 120 mg bileşik **48b** elde etmek üzere muamele edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 480 (M+H), 424 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,5-8,4 (m, 7H), 4-4,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 4H), 1,25 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,9 (t, 2H).
15

Ardından, 120 mg (0,085 mmol) bileşik **48b**, 6 N HCl ile 100 °C'de 12-16 saat süreyle muamele edilmiştir. Çözelti, 57 mg bileşik **1ar'**yi bir berrak cam halinde elde etmek üzere kuruyana kadar liyofilize edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 234 (M+H), 216
20 (M-H₂O+H).

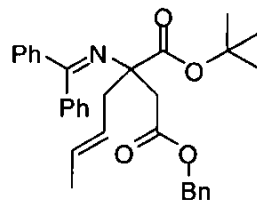
Bileşik **1as** (24 mg), bileşik **47a'**dan başlayarak benzer bir tarzda bir berrak cam halinde elde edilmiştir.

Örnek 46. 2-Amino-2-(2-(benziloksi)-2-oksoetil)-6-boroheksanoik asit hidroklorür (**1at**)



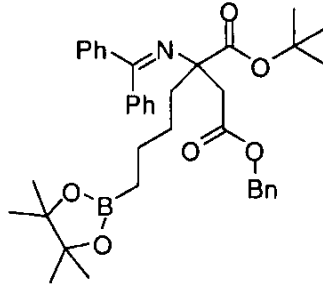
1at

Bileşik **1at**, yukarıda gösterilmekte olup, bileşik **16c** (burada R = *tert*-butil) ile başlanmasıyla Şekil 9'da gösterilen prensiplere uygun olarak sentezlenmiştir. Bileşik **16c** (1,50 g, 5,10 mmol), 25 mL susuz DCM içinde argon altında çözülmüştür. Krotıl bromür (1,00 mL, 8,26 mmol) ve BTPP (2,30 mL, 7,50 mL) tepkime karışımına ilave edilmiş, daha sonra gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ürün **22**, tepkime karışımının bir çamursu halinde konsantre edilmesi, az miktardaki DCM içinde yeniden çözündürülmesi, bunun kuru bir silika jel kolonuna uygulanması ve EtOAc/heksan (%0,5-2) karışımları ile elüte edilmesiyle saflaştırılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 350 (M+H), 295 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).



21at

Bileşik **21at** (yukarıda anlatılan), 0,205 g (%44), yine yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 498 (M+H), 442 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 15H), 5,4 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 2,8-3,2 (q, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,4 (s, 9H).



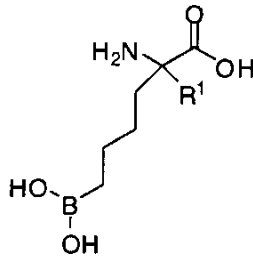
19at

Yine Şekil 9'e atıfla, bileşik **19at** (yukarıda anlatılan), 0,130 g (%51), yine yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 626 (M+H), 570 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 15H), 5,2 (s, 2H), 2,8-3,2 (q, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 0,8 (t, 2H).

Son olarak, 29 mg (%39) bileşik **1at** yukarıda tarif edilen Genel Prosedür G kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 306 (M-H₂O+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 7,3-7,5 (m, 5H), 5,2 (s, 2H), 2,6-2,8 (q, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 0,7 (t, 2H).

Örnekler 47 - 48

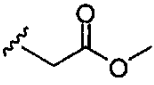
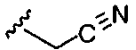
Aşağıda Tablo 3'te sayılan bileşikler, yukarıda bileşik **1at** için tarif edilene benzer şekilde sentezlenmiştir. Tablo 3'de, her bir bileşik aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir (Tablo'daki her bir örnek farklı bir R¹ grubu yapısına sahiptir):



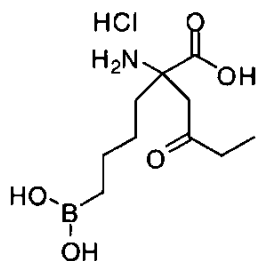
20

Tablo 3.

Örnek No.	Bileşik	R ¹	İzole	MS	Fiziksel
-----------	---------	----------------	-------	----	----------

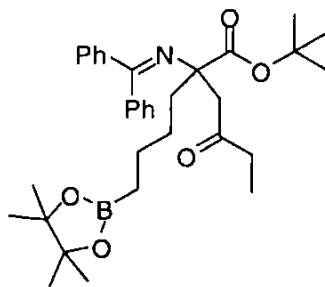
	No.		edilen miktar	Verile ri	Görünüş
47	1au		30 mg	248, 230	Açık bronz katı
48	1av		19 mg	215.19 7	Berrak cam

Örnek 49. 2-Amino-6-boro-2-(2-oksobutil)heksanoik asit hidroklorür (**1aw**)



1aw

5 Bileşik **1aw**, Şekil 7'de gösterilen prensiplere uygun olarak sentezlenmiştir.



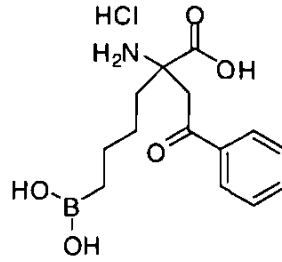
19aw

Şekil 7'e atıfla, bileşik **18** (burada R = tBu, 240 mg, 0,50 mmol), 1-bromobutan-2- bir (80 mg, 0,525 mmol) ile, yukarıda
10 tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak, bileşik **19aw**'yi (50 mg, %18) elde etmek üzere tepkimeye sokulmuştur. MS (LC/MS, ESI): 548 (M+H), 492 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,2 (m, 10H), 3,0-3,2 (q, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,2 (s, 12H), 1,1 (t, 3H), 0,8 (t, 2H).

15 Son olarak, 7 mg bileşik **1aw** yukarıda tarif edilen Genel

Prosedür G kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 227 (M-H₂O+H), 245 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 3,0-3,1 (q, 2H), 1,8-1,9 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 0,7 (t, 2H).

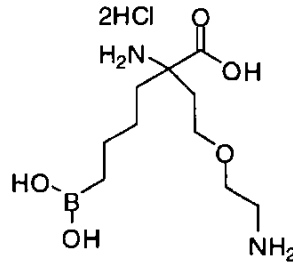
- 5 **Örnek 50.** 2-Amino-6-boro-2-(2-okso-2-feniletıl)heksanoik asit hidroklorür (**1ax**)



1ax

- 10 Bileşik **1ax** (28 mg), berrak bir cam şeklinde yukarıda bileşik **1aw** için yukarıda belirtilen benzer prosedürler kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 276 (M-H₂O+H).

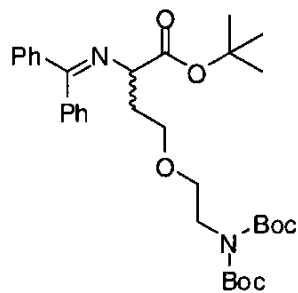
Örnek 51. 2-Amino-2-(2-(2-aminoetoksi)etil)-6-boroheksanoik asit dihidroklorür (**1ay**)



1ay

- 15 Bileşik **1ay**, Şekil 8 ve 11'de gösterilen prensiplere uygun olarak, aşağıda detaylı olarak tarif edilen şekilde sentezlenmiştir.

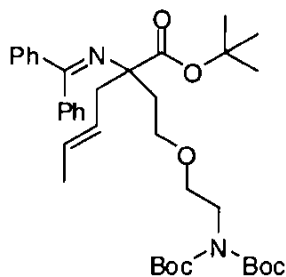
tert-Butil 4-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)etoksi)-2-(difenilmetilenamino)butanoat (**20ay**)



20ay

Bileşik **20ay**, 0,99 g (%85), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür B kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 583 (M+H), 527 (M-tBu+H), 483 (M-Boc+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ 7,4-8,0 (m, 10H), 3,95 (t, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

tert-Butil 2-(2-(2-bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)etoksi-2-(difenilmetilenamino)heks-4-enoat (**21ay**)

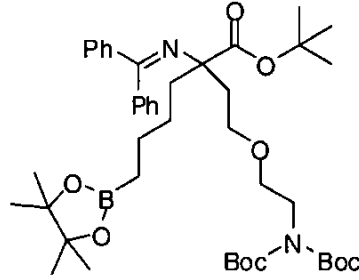


21ay

Bileşik **21ay**, 0,90 g (%83), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 637 (M+H), 581 (M-tBu+H), 537 (M-Boc+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 5,4 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (d, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

tert-Butil 2-(2-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)etoksi)etil)-2-(difenilmetilenamino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioksaborolan-2-il)heksanoat (**19ay**)



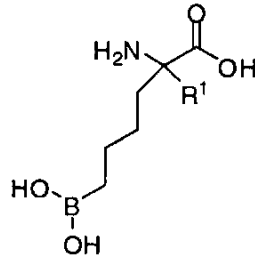
19ay

Bileşik **19ay**, 0,25 g (%28), yukarıda tarif edilen Genel Prosedür E kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 765 (M+H), 709 (M-tBu+H), 665 (M-Boc+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 0,8 (t, 2H).

Son olarak, 16 mg (%73) bileşik **1ay** bir berrak cam halinde yukarıda tarif edilen Genel Prosedür F kullanılarak elde edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 263 (M+H), 245 (M-H₂O+H).

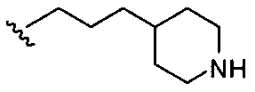
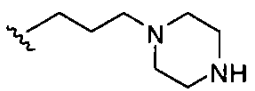
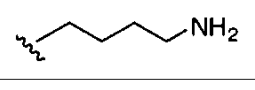
Örnekler 52 - 54

Aşağıda Tablo 4'te sayılan bileşikler, yukarıda bileşik **1ay** için tarif edilene benzer şekilde sentezlenmiştir. Tablo 4'de, her bir bileşik aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir (Tablo'daki her bir örnek farklı bir R¹ grubu yapısına sahiptir):



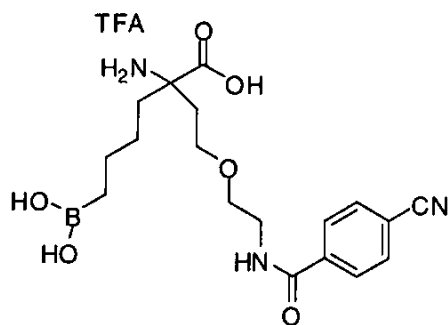
Tablo 4.

Örnek No.	Bileşik No.	R ¹	İzole edilen	MS Verile	Fiziksel Görünüş
-----------	-------------	----------------	--------------	-----------	------------------

			miktar	ri	
52	1az		20 mg	301, 283	Beyaz topaklı toz
53	1ba		20 mg	302, 285	Beyaz toz
54	1bb		13 mg	247, 229	Berrak cam

Örnek 55. *2-Amino-6-boro-2-(2-(2-(4-cydnobenzamid)etoksi)etil)heksanoik asit trifloroasetat (38a)*

5

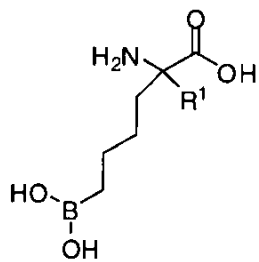


38a

Bileşik **38a** (8 mg beyaz bir toz şeklinde), bileşik **19ay**'den Şekil 12'de gösterilen ve yukarıda gösterilen Genel Prosedür J'de tarif edilen prensiplere uygun şekilde hazırlanmıştır. MS (LC/MS, ESI): 392 (M+H), 374 (M- H₂O+H).

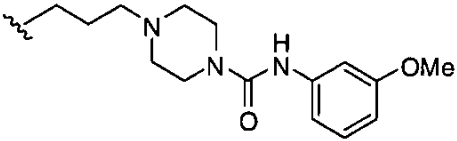
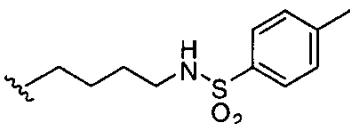
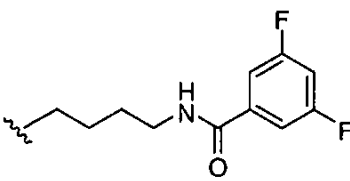
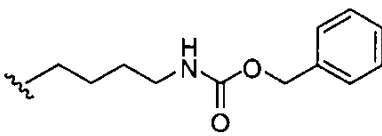
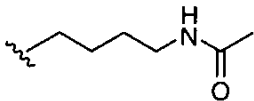
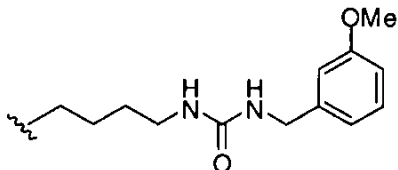
Örnekler 56 - 67

Aşağıda Tablo 5'te sayılan bileşikler, yukarıda bileşik **38a** için tarif edilene benzer şekilde sentezlenmiştir. Tablo 5'de, her bir bileşik aşağıdaki kimyasal yapıya sahiptir (Tablo'daki her bir örnek farklı bir R¹ grubu yapısına sahiptir):

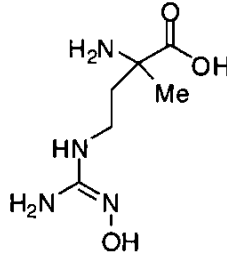


Tablo 5.

Örnek No.	Bileşik No.	R ¹	İzole edilen miktar	MS Verileri	Fiziksel Görünüş
56	38b		12 mg	304, 286	Açık bronz toz
57	39a		16 mg	412, 394	Beyaz toz
58	38c		7 mg	343	Beyaz toz
59	39b		6 mg	450, 432	Açık bronz toz
60	38d		6 mg	344, 326	Açık bronz toz
61	38e		6 mg	431, 3	Beyaz toz

62	39c		6 mg	45 1, 43 3	Beyaz toz
63	40a		26 mg	40 1, 38 3	Beyaz toz
64	38f		18 mg	38 7, 36 9	Beyaz toz
65	38g		12 mg	38 1, 36 3	Beyaz toz
66	38h		8 mg	28 9, 27 1	Beyaz toz
67	39d		17 mg	39 6, 37 8	Beyaz toz

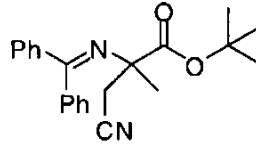
Örnek 68. 2-Amino-4-(2-hidroksiguanidino)-2-metilbutanoik asit dihidroklorür (54a)



54a

Bileşik **54a**, Şekil 16'de gösterilen senteze göre hazırlanmıştır, burada R¹, bir metil grubudur.

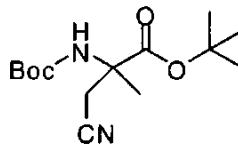
tert-Butil 3-siyano-2-(difenilmetilenamino)-2-metil propanoat
(49a)



49a

Bileşik **49a**, 0,90 g (%80), bileşik **20ao**'den yukarıda tarif edilen Genel Prosedür C kullanılarak hazırlanmıştır. MS (LC/MS, ESI): 349 (M+H), 293 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,4-8,0 (m, 10H), 2,9-3,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,4 (s, 9H).

tert-Butil 2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-3-siyano-2-metilpropanoat (**50a**)

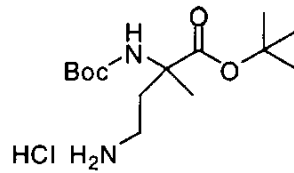


50a

Bileşik **49a** 500 mg (1,4 mmol), 2,5 mL 1 N HCl/THF (1:2) ile 2 saat süreyle oda sıcaklığında muamele edilmiştir. Etil asetat tepkime karışımına ilave edilmiş ve tabakalar ayrılmıştır. Sulu katman iki ilave kez EtOAc ile yıkanmış ve ardından sulu katmanın pH'si 1 N NaOH ilavesiyle yaklaşık 10'a ayarlanmıştır.

Bu sulu çözelti DCM ile 3x yıkanmış ve DCM, 250 mg'lık bir yağ elde etmek üzere kuruyana kadar *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu, çabukça 3 mL THF içinde çözülmüş ve 340 mg (1,5 mmol) di-*tert*-butil dikarbonat ilave edilmiştir. Bu karışım 48 saat süreyle karıştırılmış ve etil asetat ve 0,1 N HCl karışıma ilave edilmiştir. Tabakalar ayrılmış ve organik çözelti 1x tuzlu su ile yıkanmış, MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve bir yağ elde etmek üzere kuruyana kadar *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. Bu yağ, EtOAc/heksan (%5-10) karışımları elüsyonu ile bileşik **50a**'yı (275 mg, %70) elde etmek üzere silika jel kromatografi yoluyla saflaştırılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 285 (M+H), 229 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,2 (m, 1H), 2,9-3,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

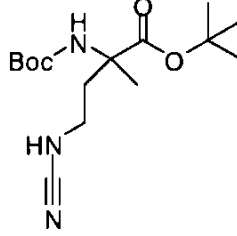
tert-Butil 4-amino-2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-2-metilbutanoat hidroklorür (**51a**)



51a

Bir Parr hidrojenasyon şişesinde, kuru metanol (10 mL) içinde 240 mg bileşik **50a** (0,84 mmol) çözülmüş ve 0,84 mL 1 N HCl çözeltiye ilave edilmiştir. PtO₂ (50 mg) ilave edilmiş ve bir hidrojen gazı atmosferi (60 psi) dahil edilmiştir. Hidrojen atmosferi, bu basıncı muhafaza etmek için gerektiği gibi yeniden doldurulmuş ve tepkime karışımı, 24 saat kuvvetlice karıştırılmıştır. Tepkime karışımı tekrar Celite marka diatomlu topraktan süzölmüş ve çözücü açık kahverengi bir katı şeklinde bileşik **51a**'yı (270 mg, %100) elde etmek üzere *vakum ortamında* konsantre edilmiştir. MS (LC/MS, ESI): 289 (M+H), 233 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

tert-Butil 2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-4-siyanamido-2-metilbutanoat (52a)

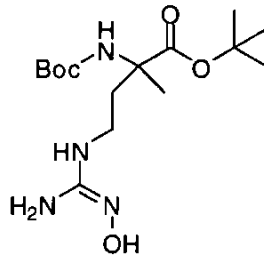


52a

- 5 Bileşik **51a**, 150 mg (0,462 mmol), kuru metanol (5 mL) içinde
çözülmüş ve CNBr (53 mg, 0,51 mmol) ve NaOAc (100 mg, 1,20
mmol) bu çözeltiye ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 48 saat
süreyle oda sıcaklığında karıştırılmış ve ilave bir 10 mg CNBr
ilave edilmiş, karıştırmaya 24 saat süreyle oda sıcaklığında
10 devam edilmiştir. Tepkime karışımı vakum ortamında konsantre
edilmiş, katı tortuya etil asetat ve su ilave edilmiş ve
tabakalar ayrılmış ve sulu çözelti 2x etil asetat ile
yıkamıştır. Organik çözelti 1x tuzlu su ile yıkamış, MgSO₄
üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve açık kahverengi bir
15 katı şeklinde Bileşik 52a'yı elde etmek üzere (140 mg, %99)
kuruyana kadar vakum ortamında konsantre edilmiştir. MS
(LC/MS, ESI): 314 (M+H), 258 (M-tBu+H).

tert-Butil 2-(*tert*-butoksikarbonilamino)-4-(2-hidroksiguanidino)-2-metilbutanoat (**53a**)

20



53a

Bileşik **52a**, 94 mg (0,30 mmol), 4 mL dioksan içinde çözülmüş ve 40 mg hidroksilamin hidroklorür (0,58 mmol) ve 100 mg Na₂CO₃ (1,20 mmol) bu çözeltiye ilave edilmiştir. Tepkime karışımı 70 °C'ye 4 saat süreyle ısıtılmış, oda sıcaklığına soğutulmuş ve etil asetat ve su tepkime karışımına ilave edilmiştir. Tabakalar ayrılmış ve sulu katman 2x EtOAc ile yıkanmıştır. Organik çözelti 1x tuzlu su ile yıkanmış, MgSO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve bir camsı kalıntı elde etmek üzere kuruyana kadar vakum ortamında konsantre edilmiştir. Bu ürün, %3 MeOH/DCM elüsyonu ile bileşik **53a'**yı (60 mg, %58) beyaz bir cam şeklinde elde etmek üzere silika jel kromatografi yoluyla saflaştırılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 347 (M+H), 291 (M-tBu+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 2,8 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

Son olarak, bileşik **54a** (40 mg), bileşik **53a'**nın 6 N HCl/THF (1:1) ile oda sıcaklığında 4 saat süreyle muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Çözücüler bir beyaz cam elde etmek üzere vakum ortamında çıkarılmıştır. MS (LC/MS, ESI): 191 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,7 s, 3H).

Örnek 69. Arginaz İnhibisyonunun Biyolojik Testi

Arginaz aktivitesinin kantitatif olarak belirlenmesi BioAssay Systems (Hayward, California, Katalog No. DARG-200) şirketinden temin edilebilen kolorimetrik bir yöntemle QuantiChrom™ Arginaz Test Kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir, bu kit üreticinin protokolüne uygun şekilde kullanılmıştır. Kısaca, yöntem, özellikle arginaz tepkimesinde üretilen üre ile renkli bir kompleks oluşturan bir kromojen kullanır. Bakınız, Møllerup, "Colorimetric method for rapid determination of serum arginase," Clin. Chem. 13, 900-08 (1967). Rengin yoğunluğu, numunedeki arginaz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır.

Üre üretim hızı, her potansiyel inhibitör bileşiğinin on iki farklı konsantrasyonunun varlığında ölçülmüştür. Yarı maksimal

inhibe edici konsantrasyon (IC_{50}) bir doz-yanıt eğrisi oluşturularak belirlenmiştir. IC_{50} değerleri, ölçüm şartlarına bağlı olduğundan, IC_{50} değerleri, Cheng-Prusoff denklemi ve ölçülen L-arginin afinite sabit (K_m) kullanılarak inhibitör bağlanma afinitesine (K_i) dönüştürülür. Bakınız, örneğin, Cheng et al., "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction," Biochem. Pharmacol. 22, 3099-108 (1973).

10 Hem insan arginaz I hem de II ("hArgI" ve "hArgII," sırasıyla) için inhibitör bağlanma afiniteleri, aşağıda Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo 6

Bileşik No.	K_i	
	hArgI	hArgII
ABH	+++	+++
Rac-ABH	+++	++
Nor-NOHA	+	+
1a	+	+
1d	+++	+++
1aa	++	++
1ao	+++	++
1ap	++	++
1aq	+++	++
1aw	++	++
1ax	++	++
1e	++	++
1ad	++	++
1as	+	+
1ar	+++	+++

54a	+	+
1az	+++	+++
1ba	++	++
38b	+	+
39a	++	++
38a	++	++
1h	+++	++
39c	++	++
1bb	+++	+++
40a	++	++
"+++" = $10^{-10} < K_i < 10^{-8}$ M; "++" = $10^{-8} < K_i < 10^{-7}$ M; ve "+" = $10^{-7} < K_i < 5 \times 10^{-7}$ M. "ABH" ve "nor-NOHA" (Şekil 18'de gösterilen) ve ras-ABH (rasemik ABH), kontrol örnekleridir.		

Tablo 6'da, K_i değerleri, substrat L-arginininden üre üretmek için argininin katalitik aktivitesini inhibe etmek amacıyla bu molekülün kuvvetini yansıtır. Düşük K_i değerleri, daha etkili enzim inhibisyonunu gösterir. En düşük (en güçlü) ile en yüksek K_i değerlerine (en az güçlü) sahip olan bileşikler sırasıyla, "+++" olarak tanımlanmıştır. Bu örneklerin kuvvetleri (rasemik olmayan bileşikler olan bileşik **1ar** ve **1as** dışında), Tablo 6'da yer alan en yakın önceki teknik, rasemik-ABH ("ras-ABH") ile karşılaştırılmalıdır. Yani, rasemik malzemeler rasemik kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu nedenle, Rac-ABH ile benzer potansiyele sahip birkaç örnek vardır. Ayrıca, bu örneklerden biri olan bileşik **1aq**'nin tekli enantiyomerleri sentezlenir ve kuvveti, ABH'nin aktif enantiyomeri ile karşılaştırılırsa, bir enantiyomerin (yani bileşik **1ar**) hem ABH kadar güçlü, hem de diğer enantiyomerden (bileşik **1as**) anlamlı ölçüde (neredeyse iki kat büyüklük) daha

güçlü olduğu gözlemlenecektir.

Bileşik **Id** için yapı-aktivite ilişkisi dikkate değerdir, çünkü, fenoksipropil türevi Rac-ABH kadar güçlüdür. Bununla birlikte, aril halkası olmayan bileşik lak daha az etkilidir.

5 Bileşik **Id**'nin fenoksi oksijen atomu, aynı atom mesafesi bileşik **laa**'nın benzilik eterindeki ile aynı atom mesafesi muhafaza edilerek α -C'nin yakınına bir atom kadar hareket ettirilirse, kuvvet kaybolur. Ayrıca, bileşik **Id**'nin fenoksi oksijeninin, bileşik **le**'de olduğu gibi bir karbon atomu ile
10 değiştirilmesi de, bir kuvvet kaybına neden olur. Fenoksietil bileşik **lad**'de olduğu gibi alkil zincirinin bir karbon atomu kısaltılması da bir kuvvet kaybına neden olur. Bu yüzden, bu α,α -diornatılmış türevlerindeki moleküler hedefte, arginazda, kuvvetin artmasına neden olan kesin yapı aktivite özellikleri
15 var gibi görünmektedir.

Yukarıdaki gözlemlere uygun olarak, R¹ grupları, dış aktif bölge yarığındaki bağlanma etkileşimlerini ve arginaz I ve II'nin dış aktif alan yarığını çevreleyen bölgeyi hedefleme
20 amacına yönelik olarak, yeni bileşiklerin, kendi ana bileşiklerinden daha sıkı bağlanacakları şekilde seçilebilir. Ayrıca, mevcut buluşun Formül Ia veya Formül Ib bileşiklerindeki C α -R¹ grupları, kristal faz veya raf stabilitesi, absorpsiyon, biyodağılım, metabolizma, atılım, su
25 çözünürlük, lipofiliklik ve benzerleri gibi farmasötik olarak önemli özelliklerini değiştirmek üzere çeşitlendirilebilir. Mevcut buluşun Ca-R¹ grupları ayrıca, hücresel nakil proteinleri tarafından bileşiğin dışardan içeriye veya içerden dışarıya akışını önleyecek şekilde çeşitlendirilebilir.

Buna uygun olarak, teknikte yetkin kimseler, buluşun bu örnek
30 uygulamalarında sayısız değişiklik ve modifikasyon yapılabileceğini ve bu değişiklik ve modifikasyonların mevcut buluşun ruhundan ayrılmadan yapılabileceğini takdir edecektir. Burada tarif edilen bileşiklerin öngörülen eşdeğerleri,

başkaca şekilde buna karşılık gelen ve aynı genel özelliklere sahip olan (örneğin, arginaz inhibitörleri olarak işlev gören), bileşiğin terapötik veya tanısal etkinliğini ters olarak etkilemeyen bir veya daha fazla basit değişken

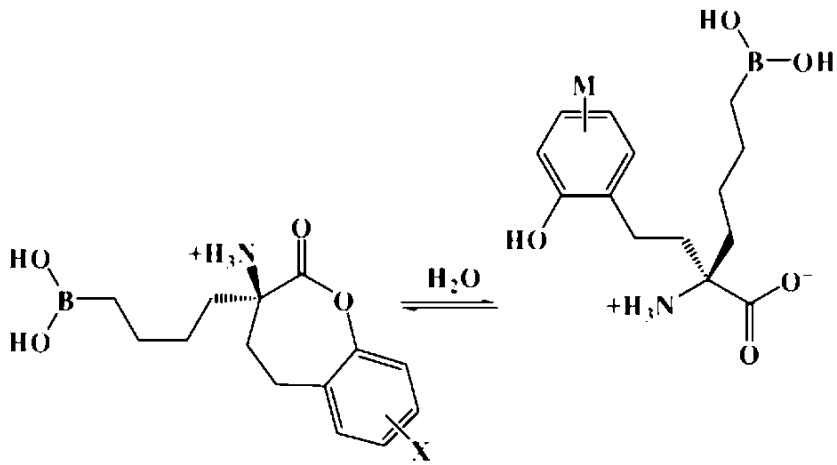
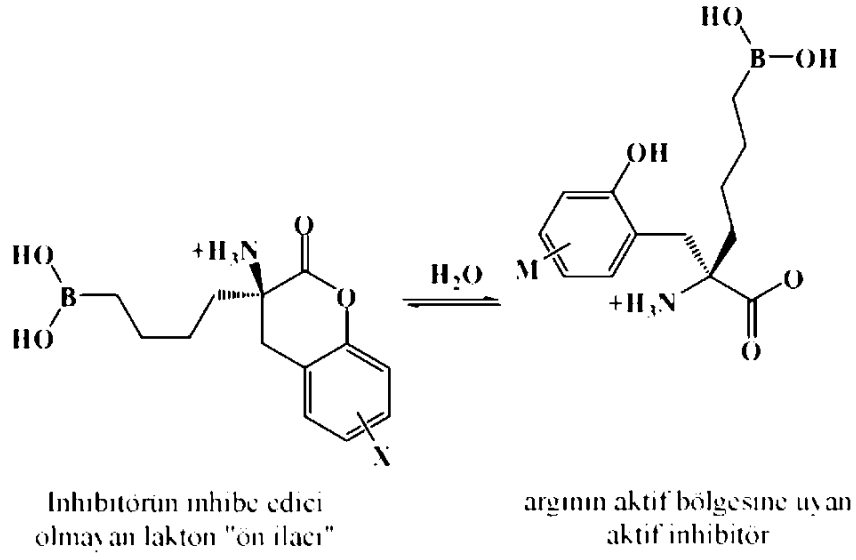
5 ikamesinin yapıldığı bileşikler içerir. Genel olarak, mevcut buluşun bileşikleri tepkime şemalarında gösterilen yöntemlerle, örneğin, burada tarif edilen veya bunların modifikasyonları ile, hazır başlangıç materyalleri, reaktifler ve geleneksel sentez prosedürlerini kullanarak hazırlanabilir.

10 Bu tepkimelerde, kendileri bilinen, ancak burada bahsedilmeyen varyantları kullanmak da mümkündür.

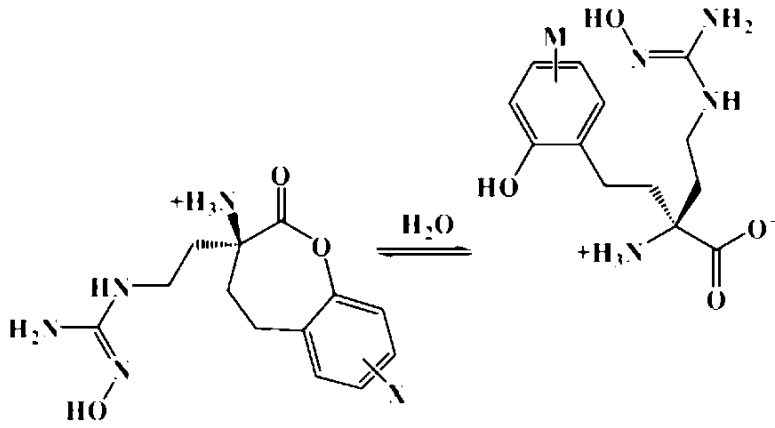
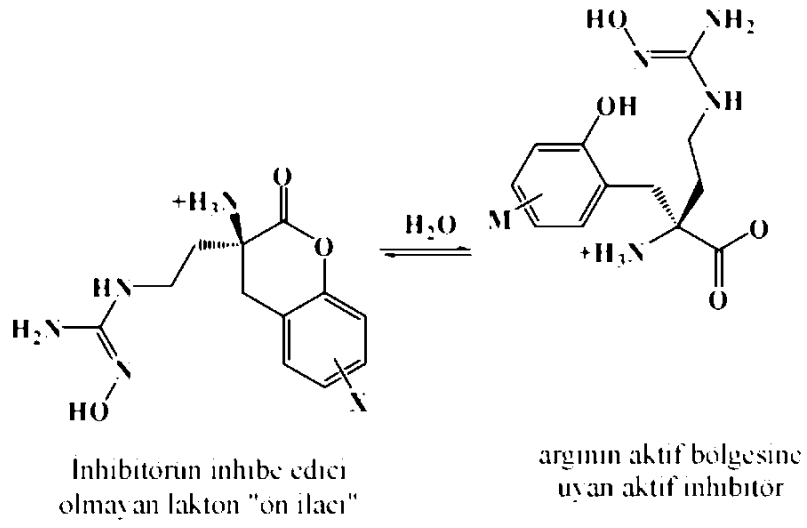
Teknikte yetkin kişilerce, mevcut buluşun bileşiklerinin bir kiral merkez içerebileceği ve bunları optik olarak aktif veya rasemik formlarda izole edilebilecekleri takdir edilecektir.

15 Bazı bileşikler ayrıca polimorfizm de gösterebilirler. Bu yüzden, mevcut buluşun, burada tarif edilen faydalı özelliklere sahip olan bir buluşa ait bileşiğin herhangi bir rasemik, optik olarak aktif, polimorfik, totomerik, zitteriyonik veya stereoizomerik formunu veya bunların

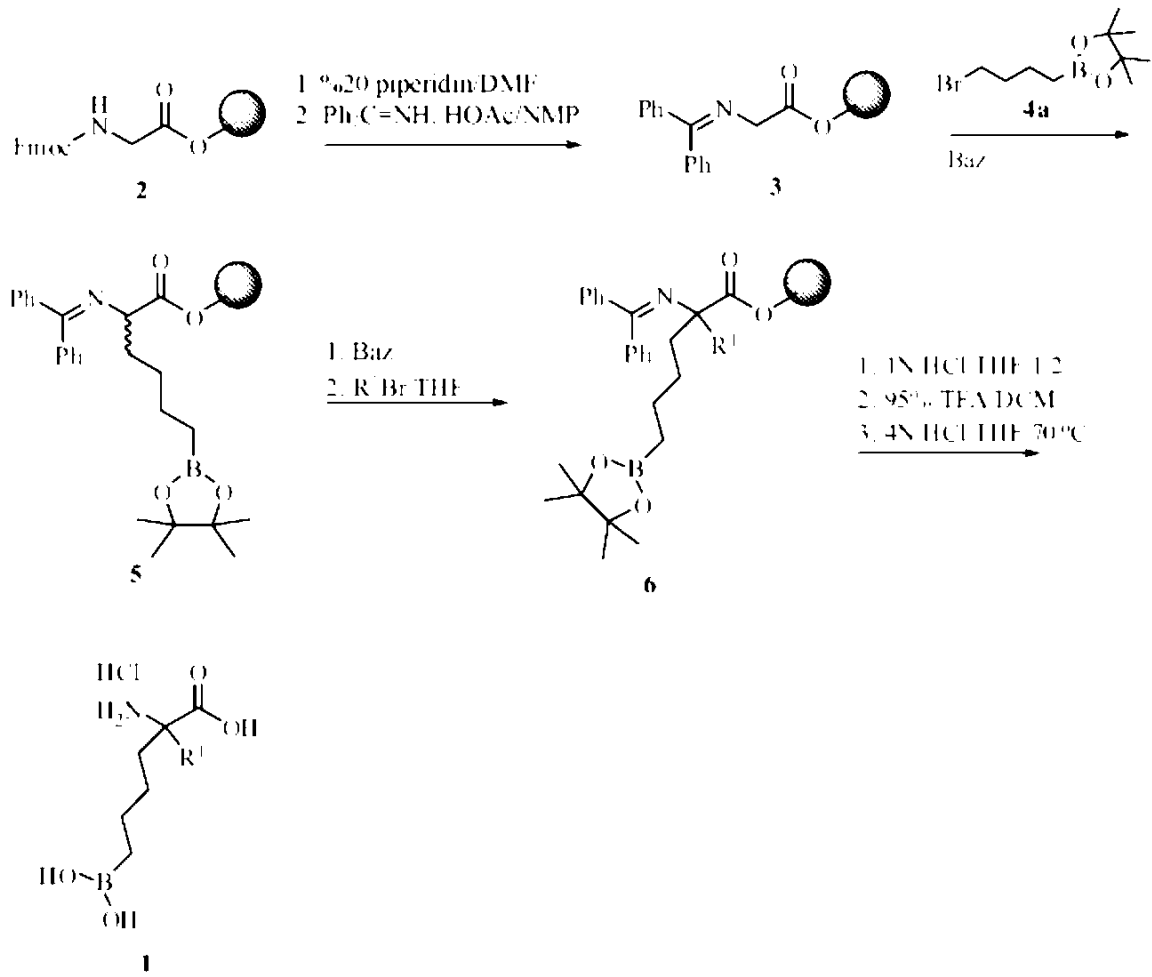
20 karışımını içerdiği anlaşılmalıdır.



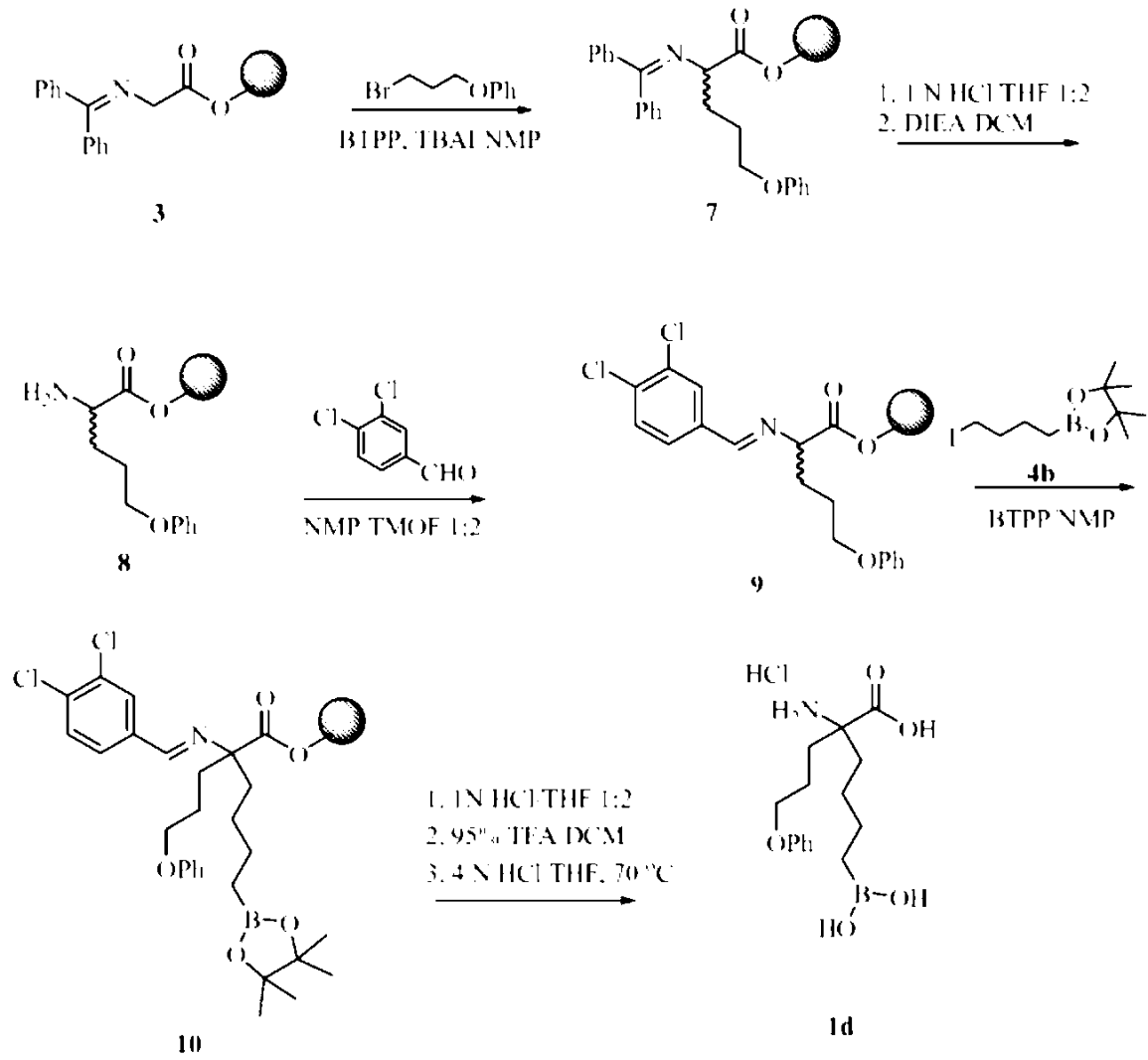
ŞEKİL 1



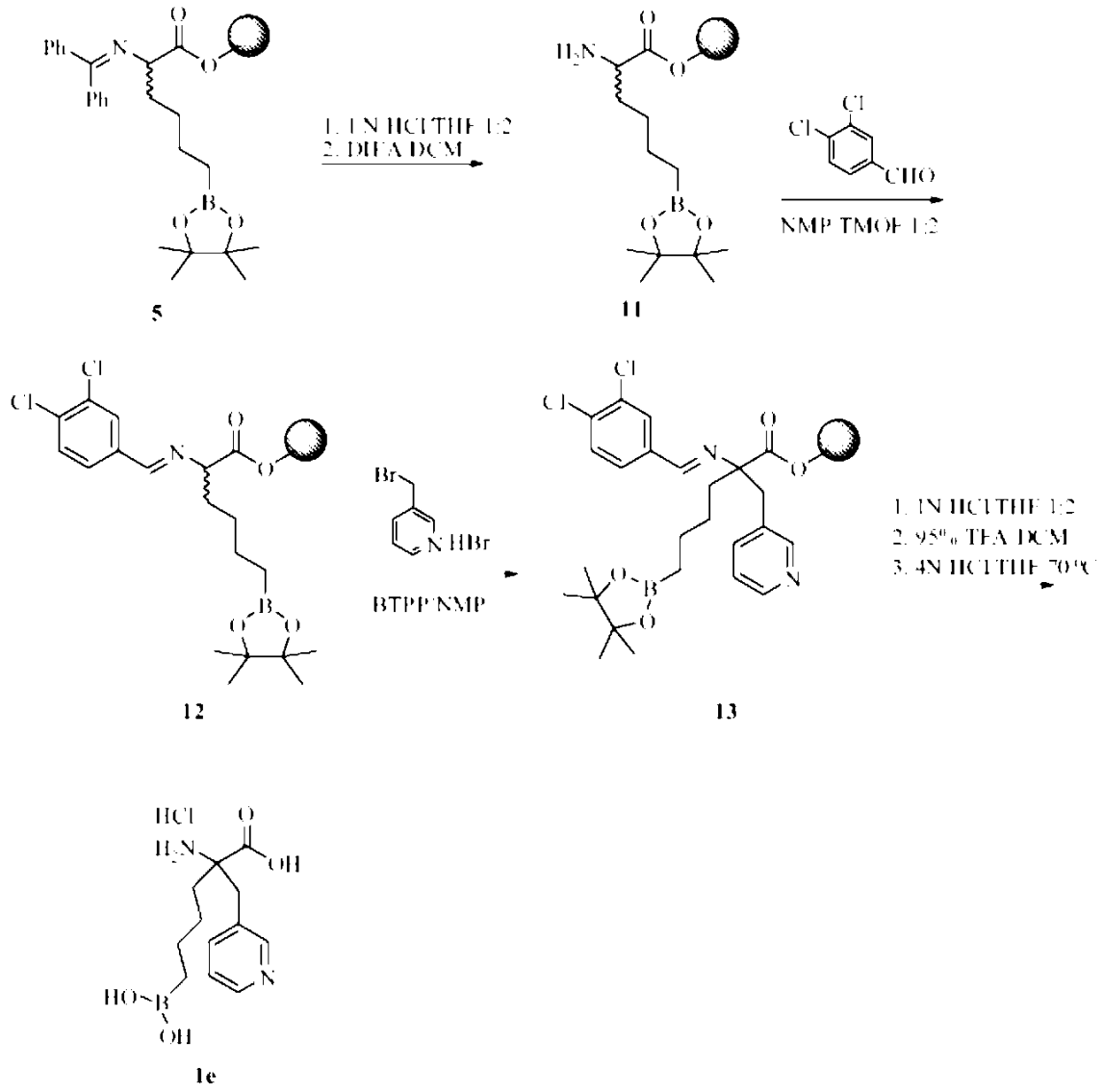
ŞEKİL 2



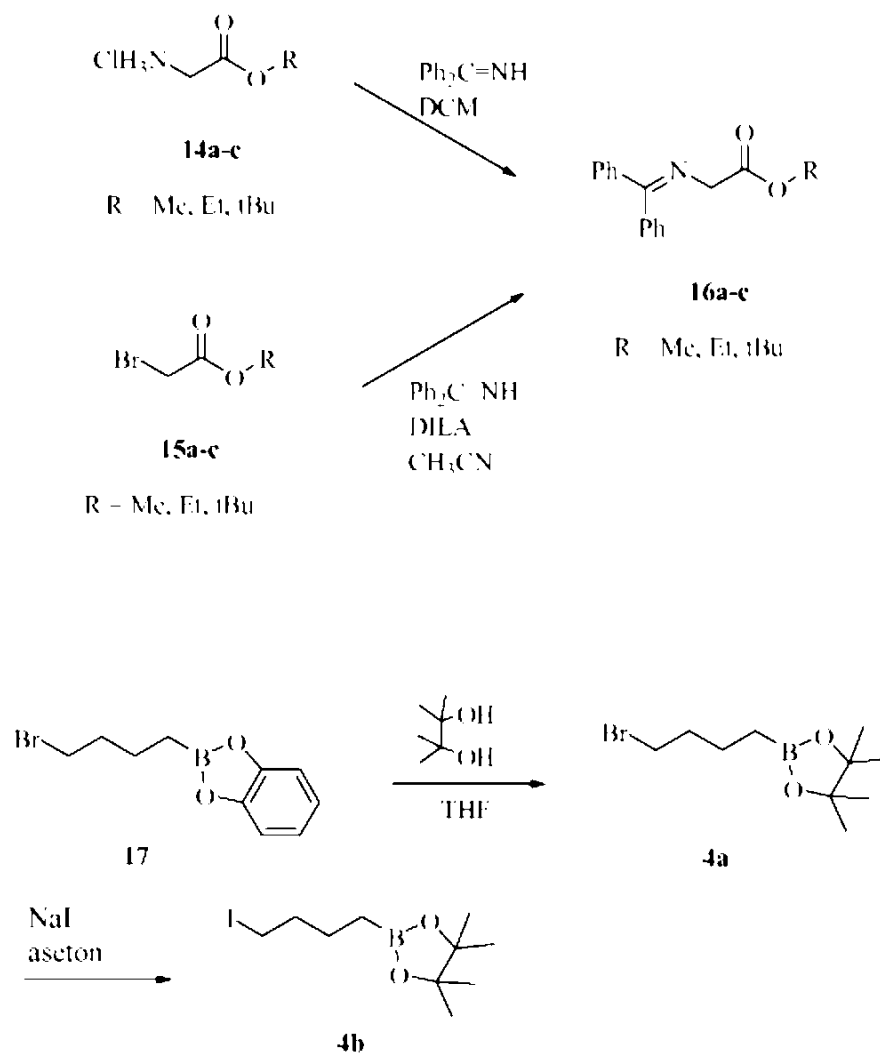
ŞEKİL 3



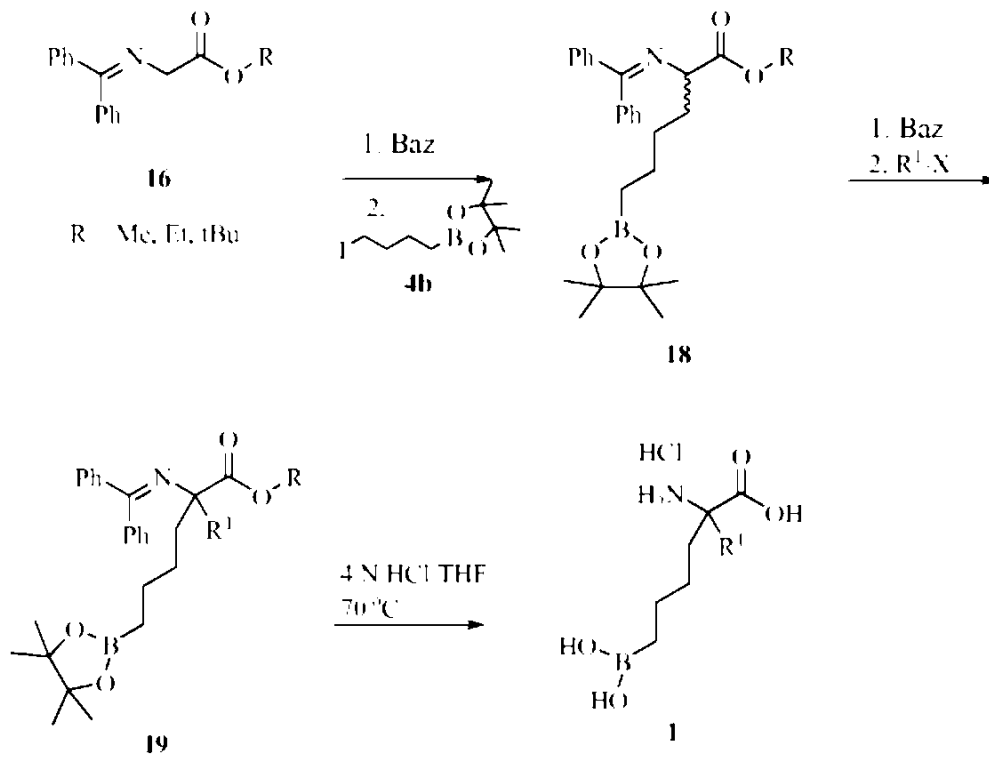
ŞEKİL 4



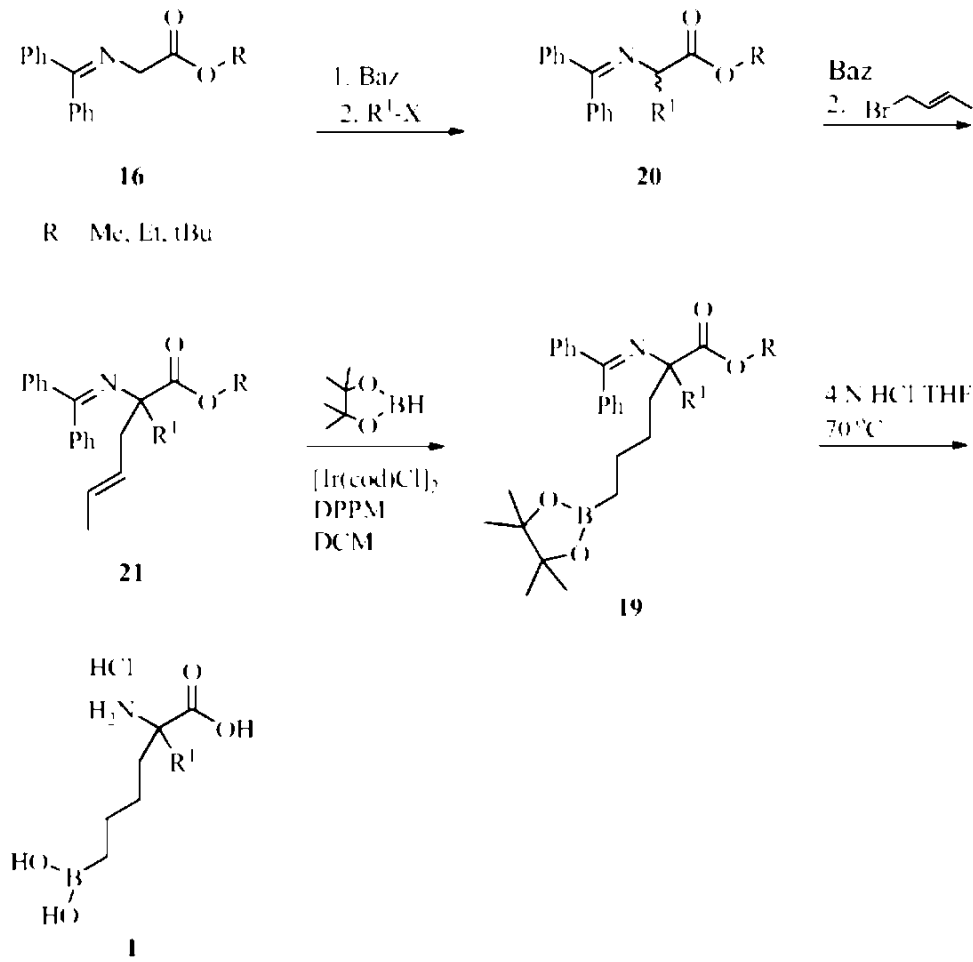
ŞEKİL 5



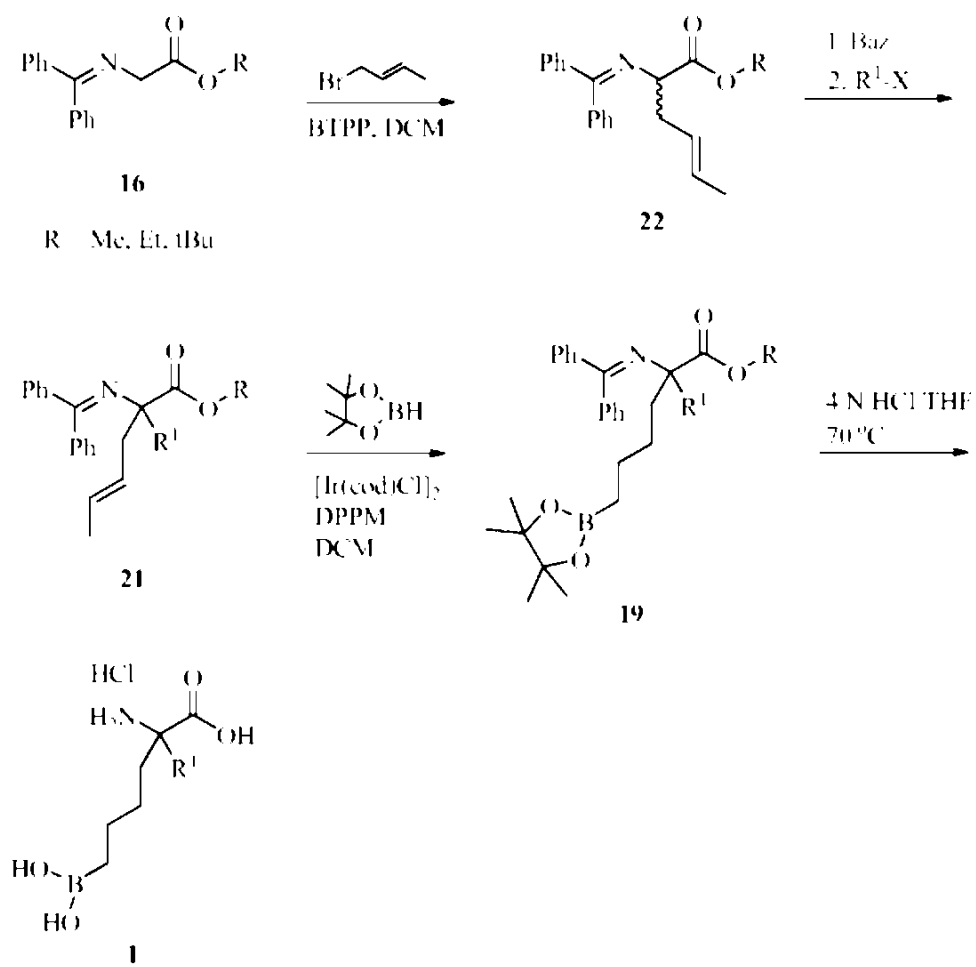
ŞEKİL 6



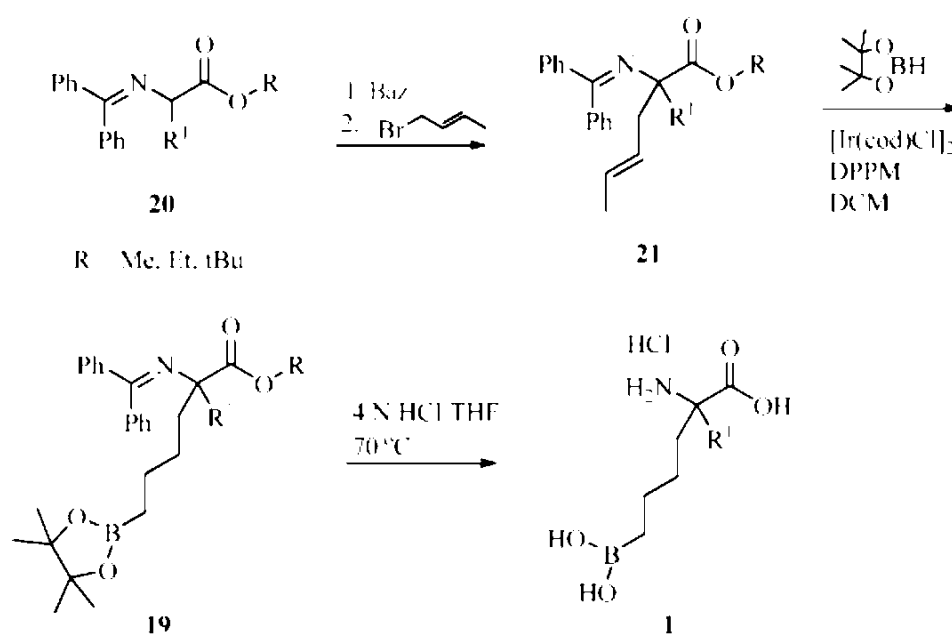
ŞEKİL 7



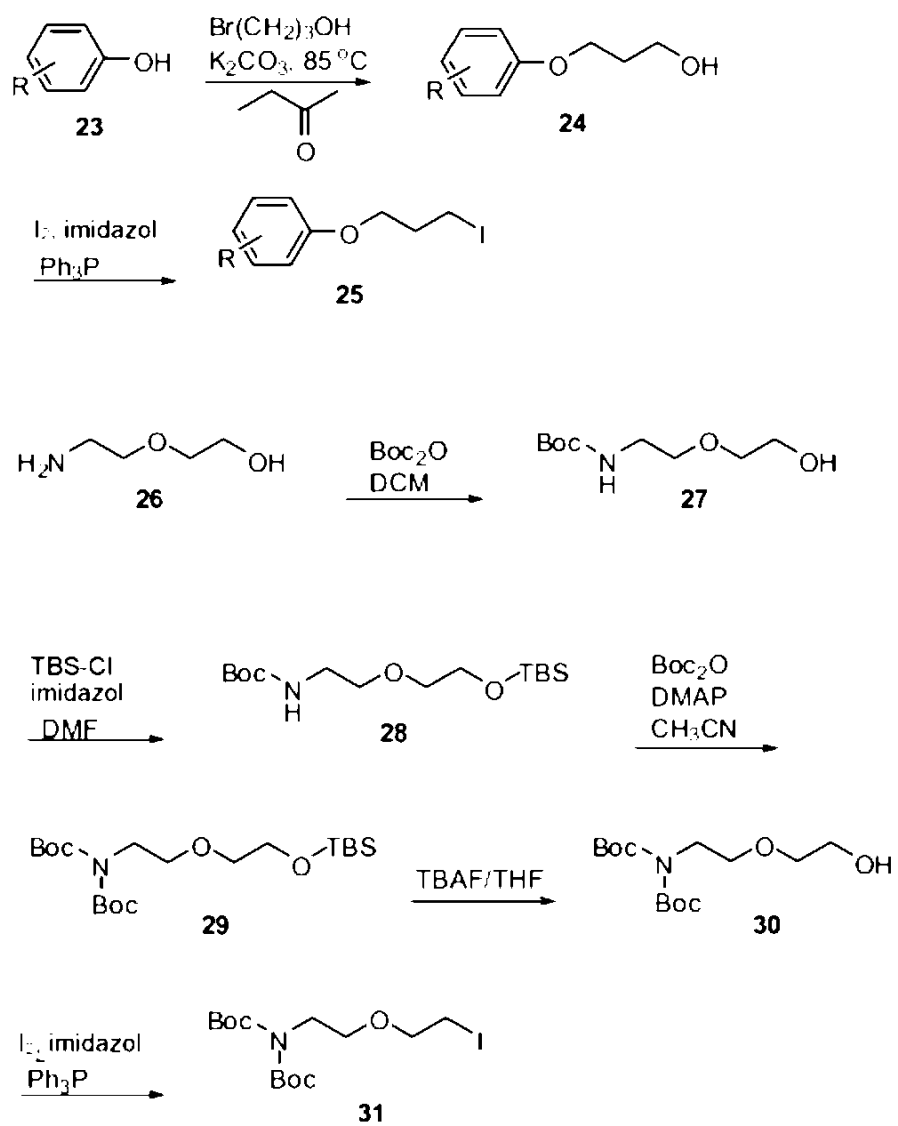
ŞEKİL 8



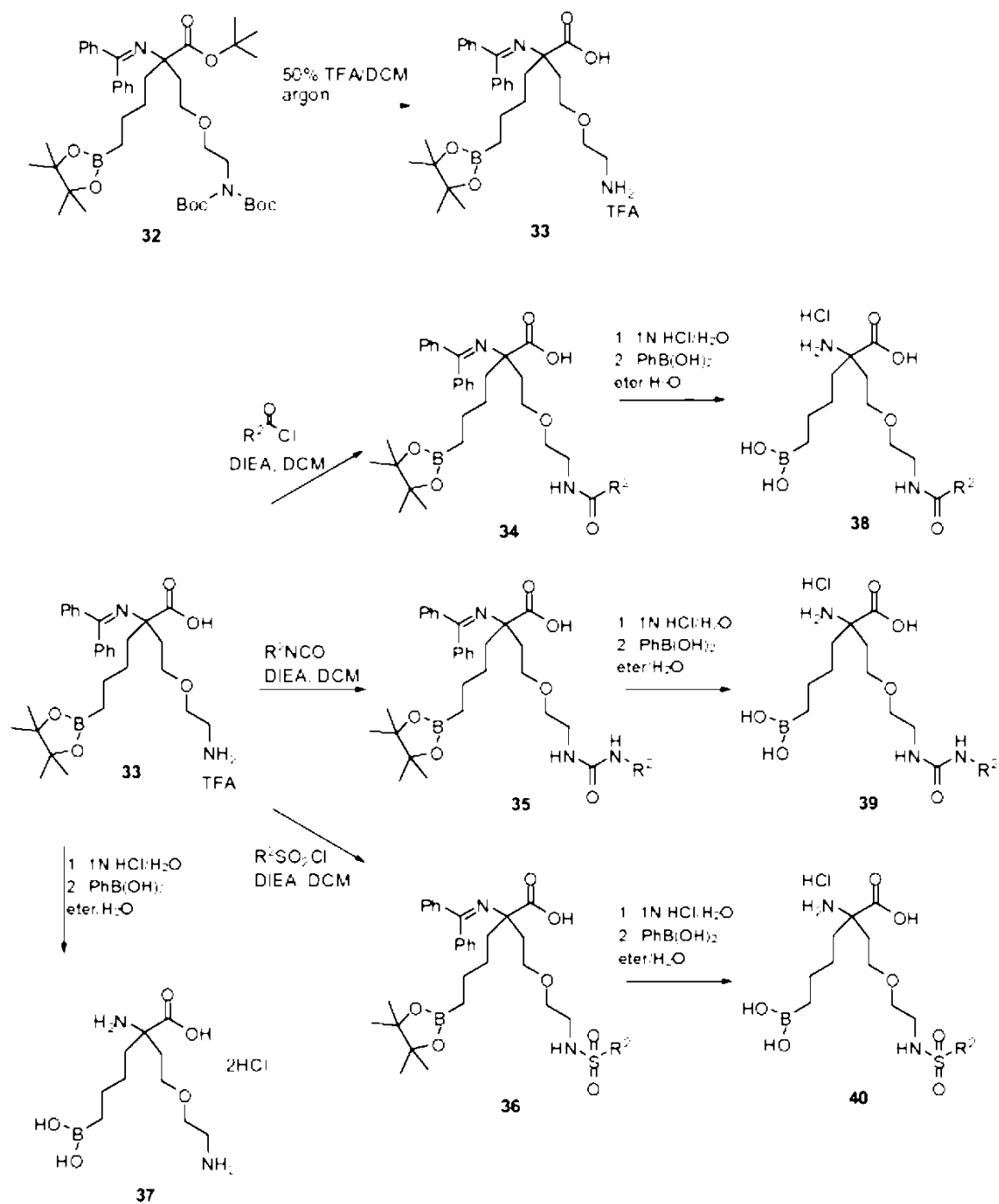
ŞEKİL 9



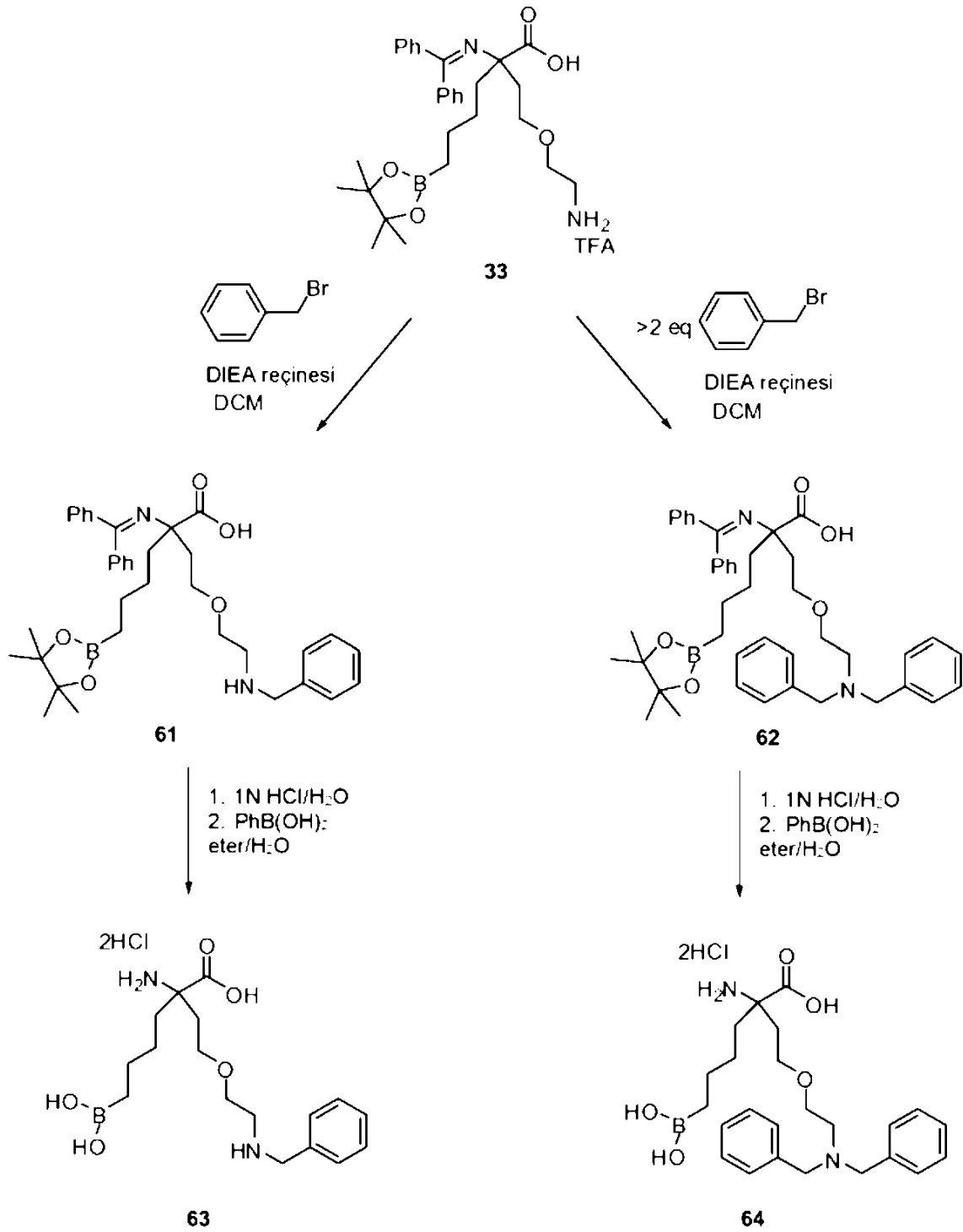
ŞEKİL 10



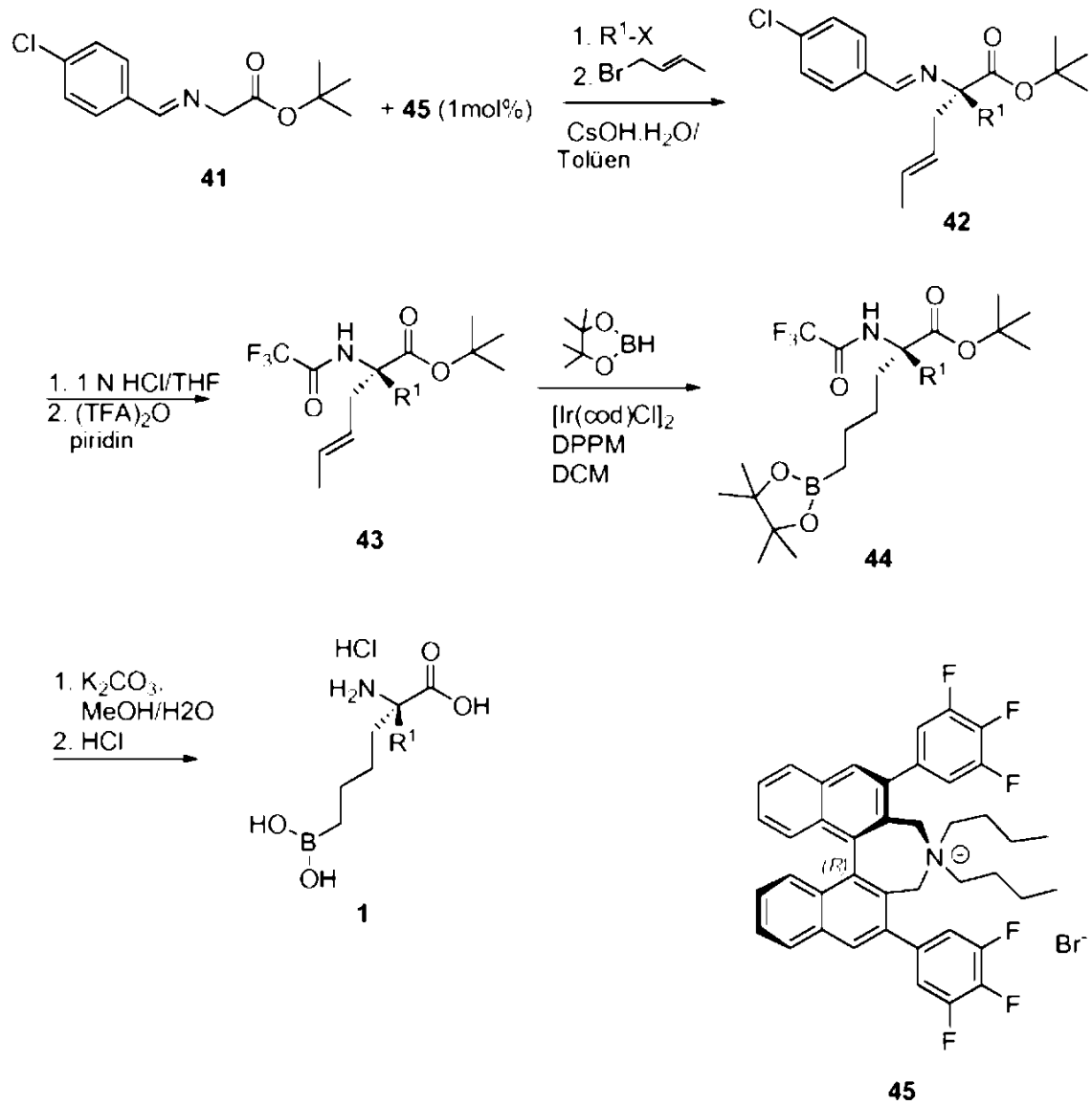
ŞEKİL 11



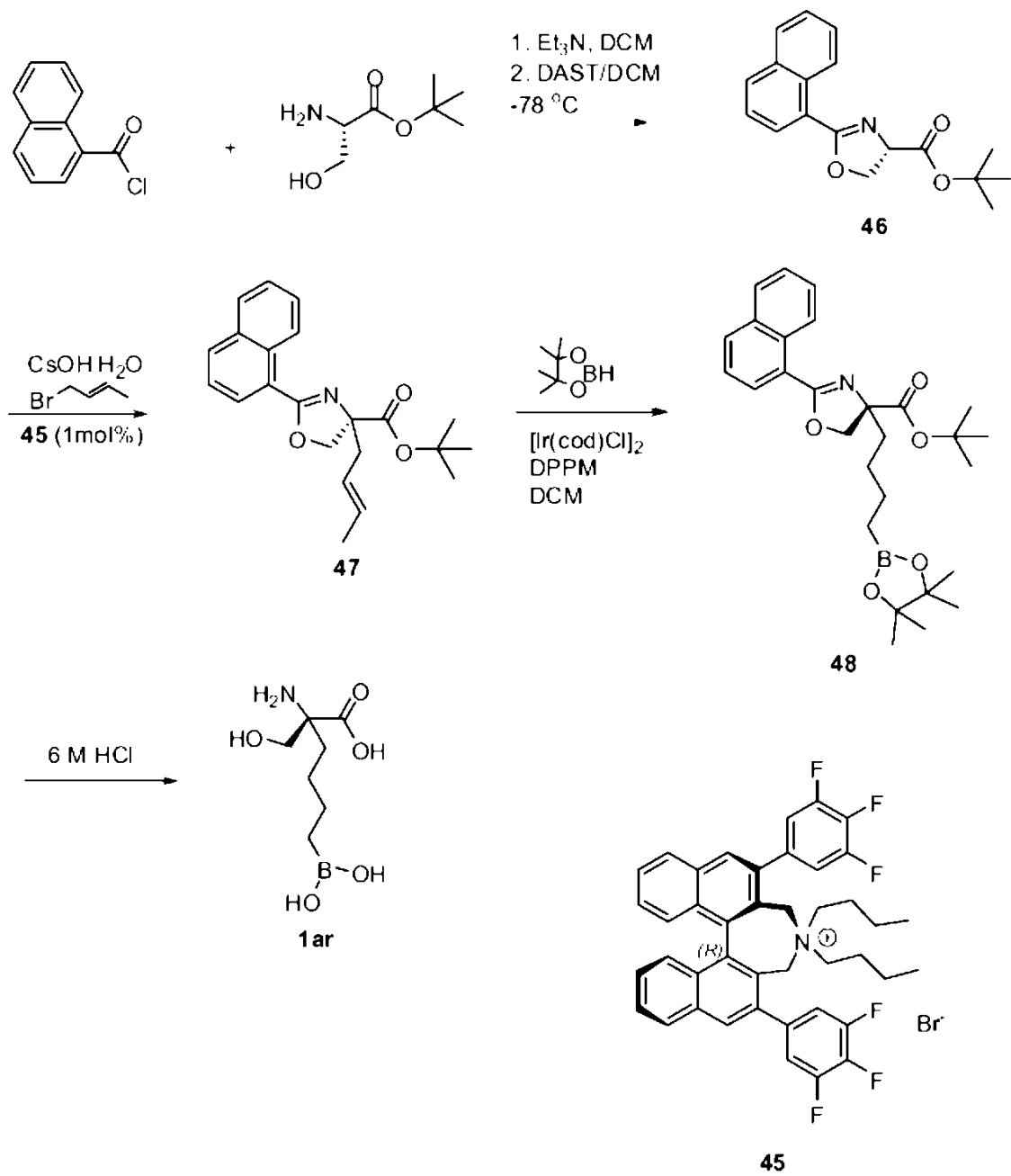
ŞEKİL 12



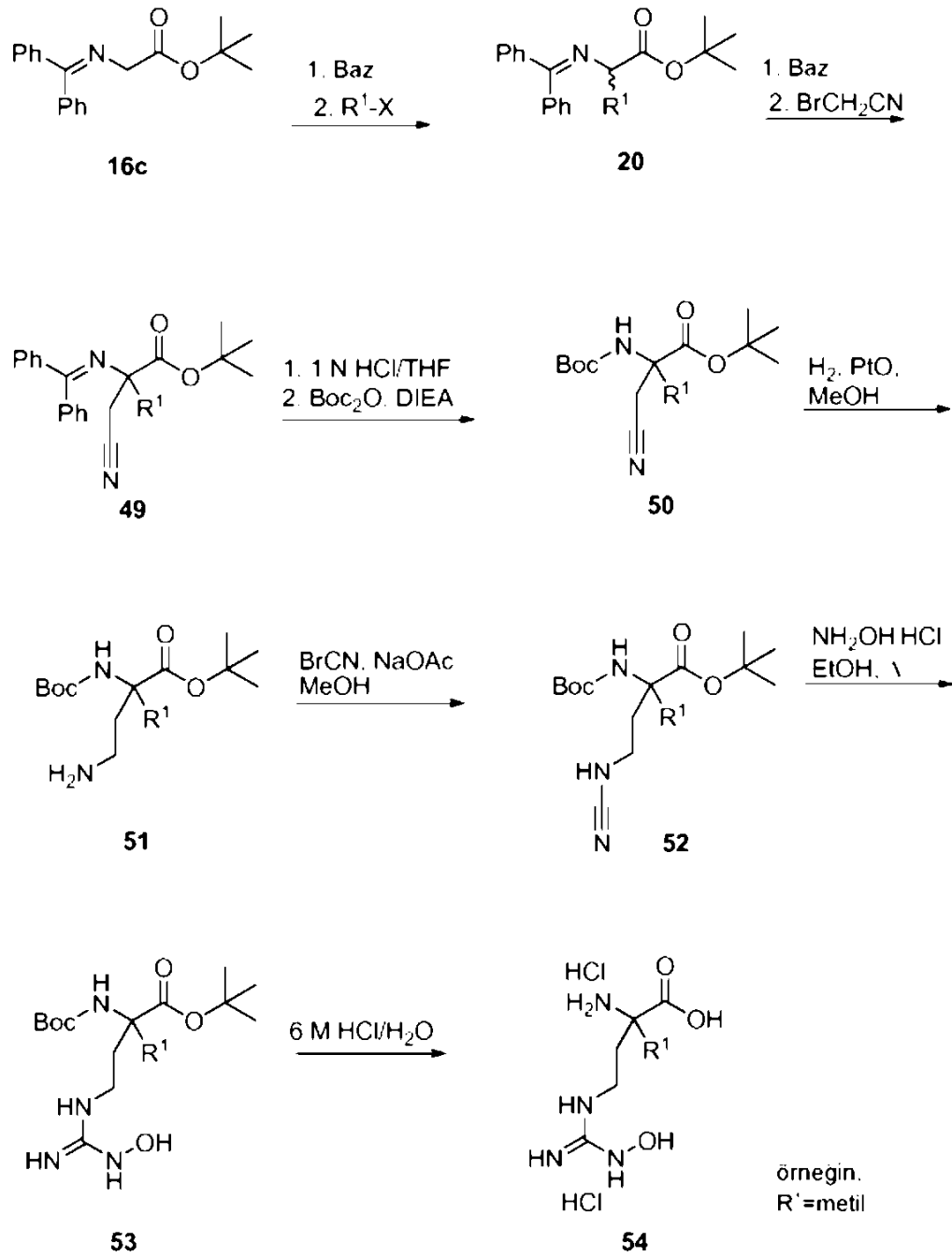
ŞEKİL 13



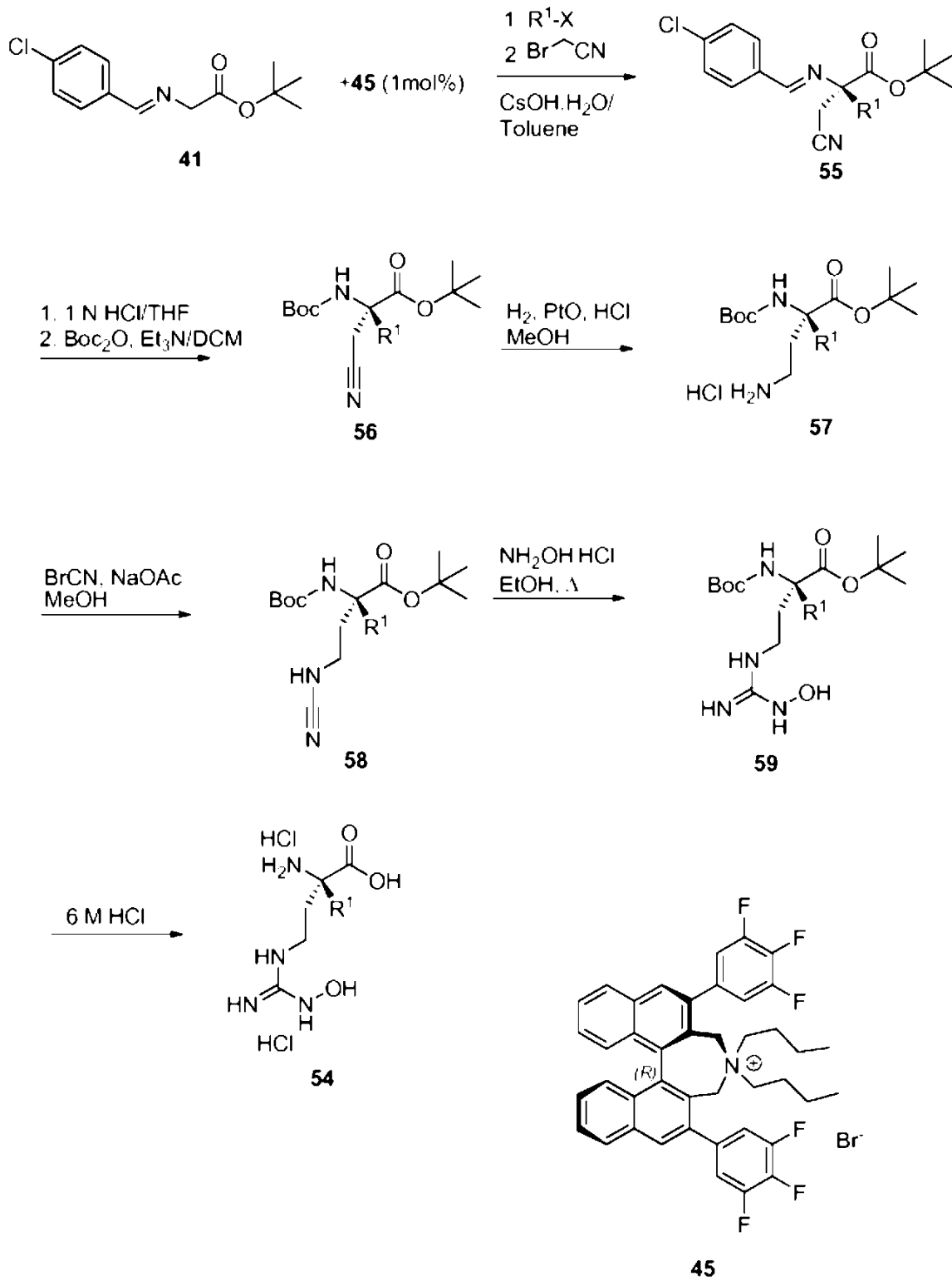
ŞEKİL 14



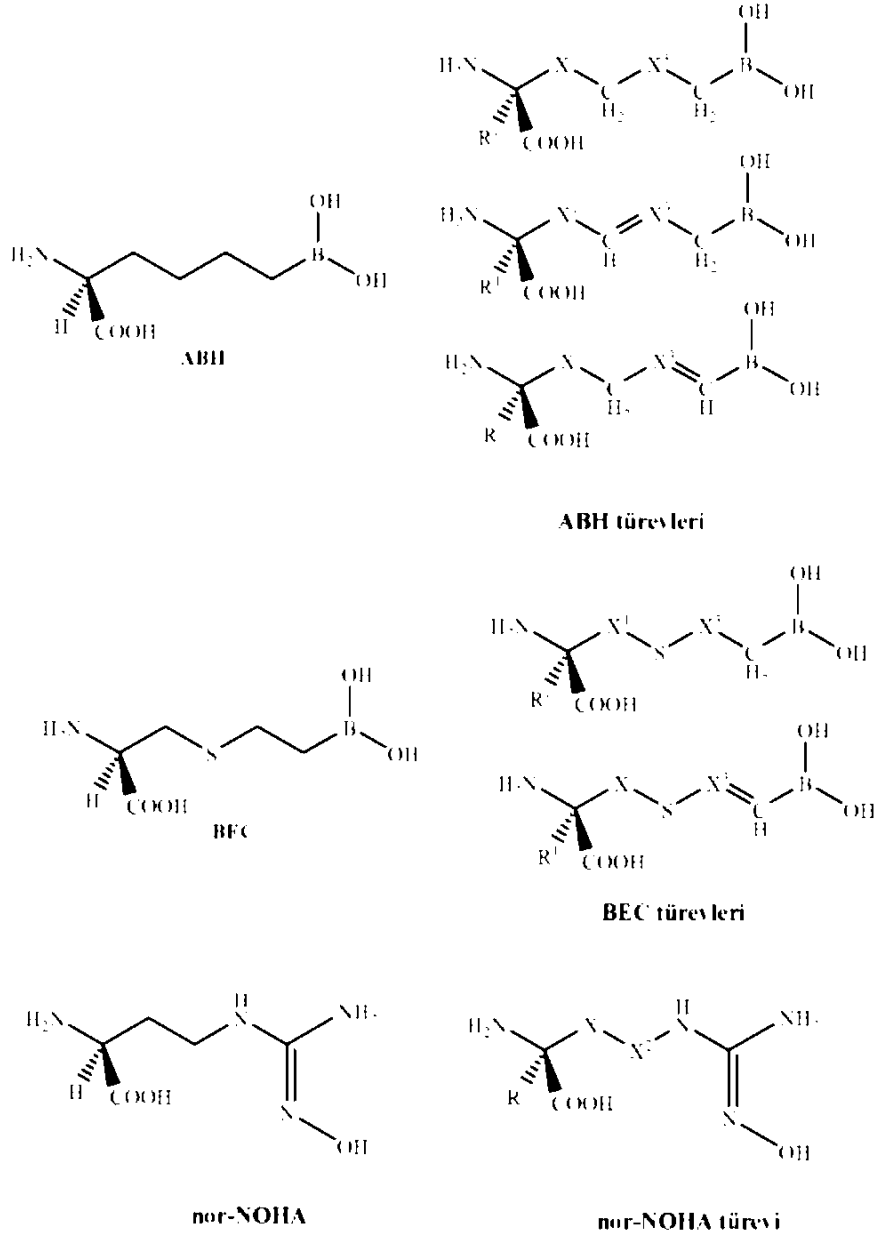
ŞEKİL 15



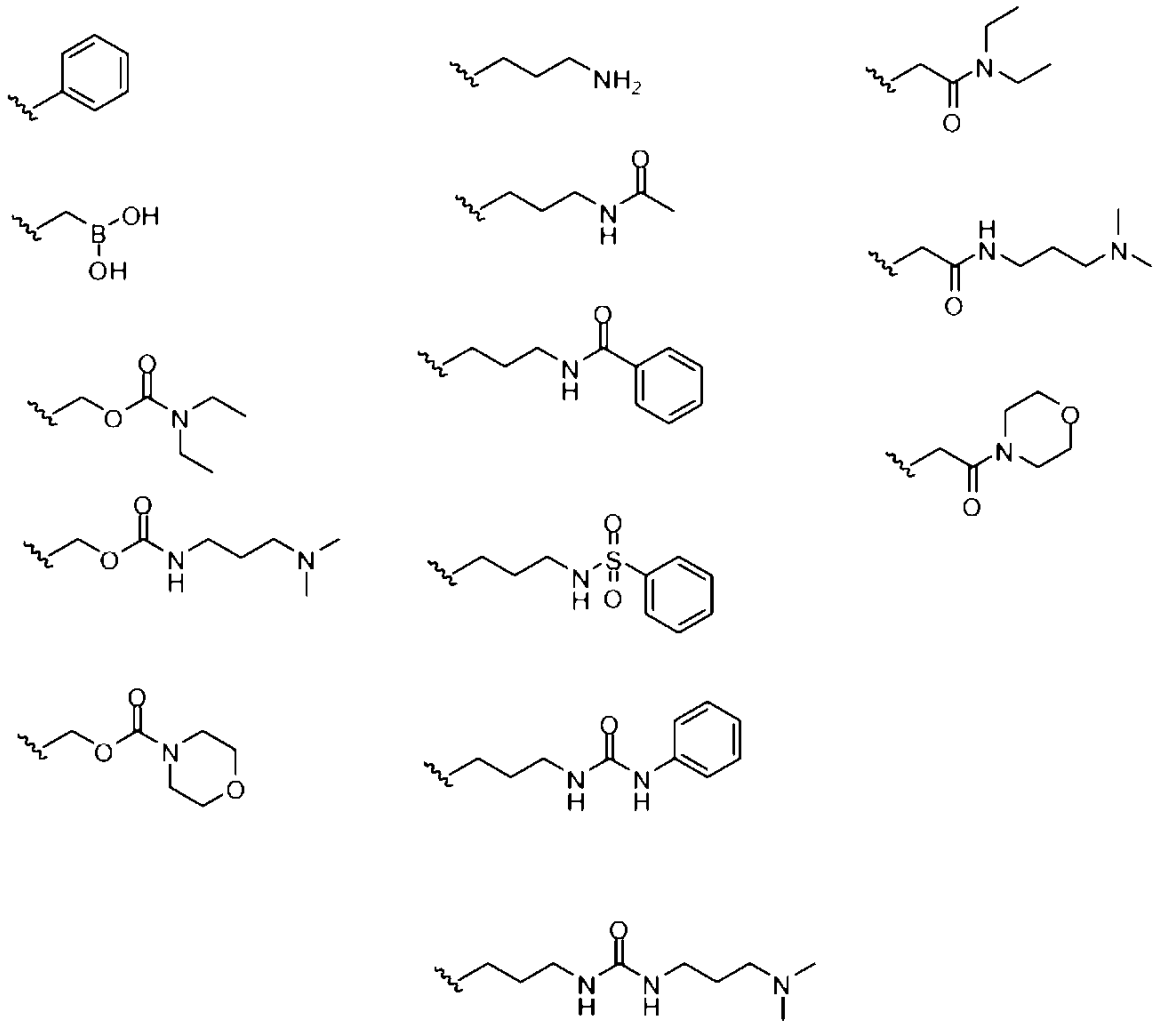
ŞEKİL 16



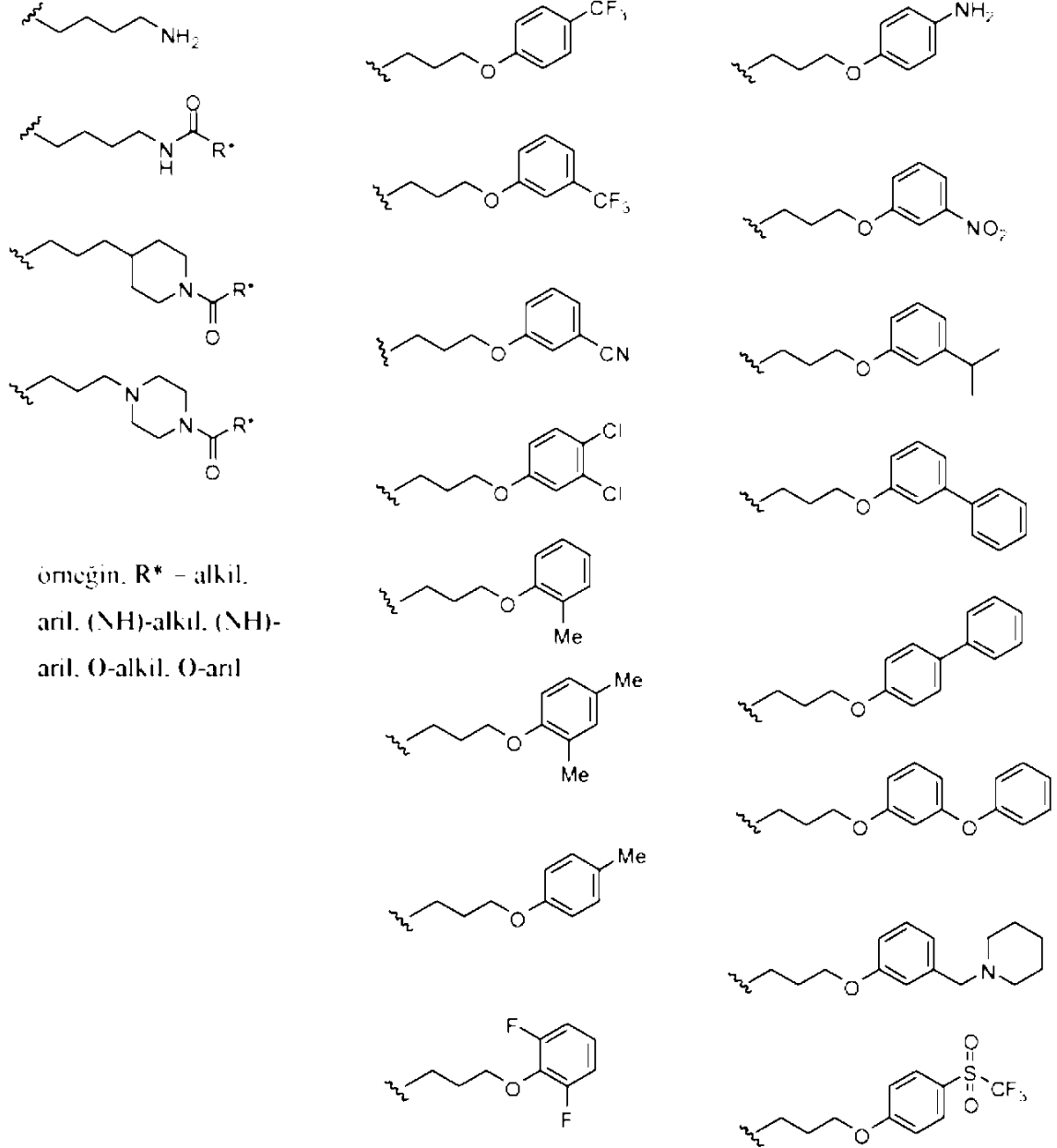
ŞEKİL 17



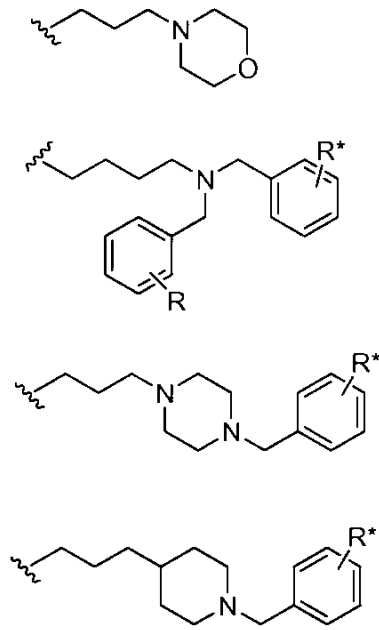
ŞEKİL 18



ŞEKİL 20

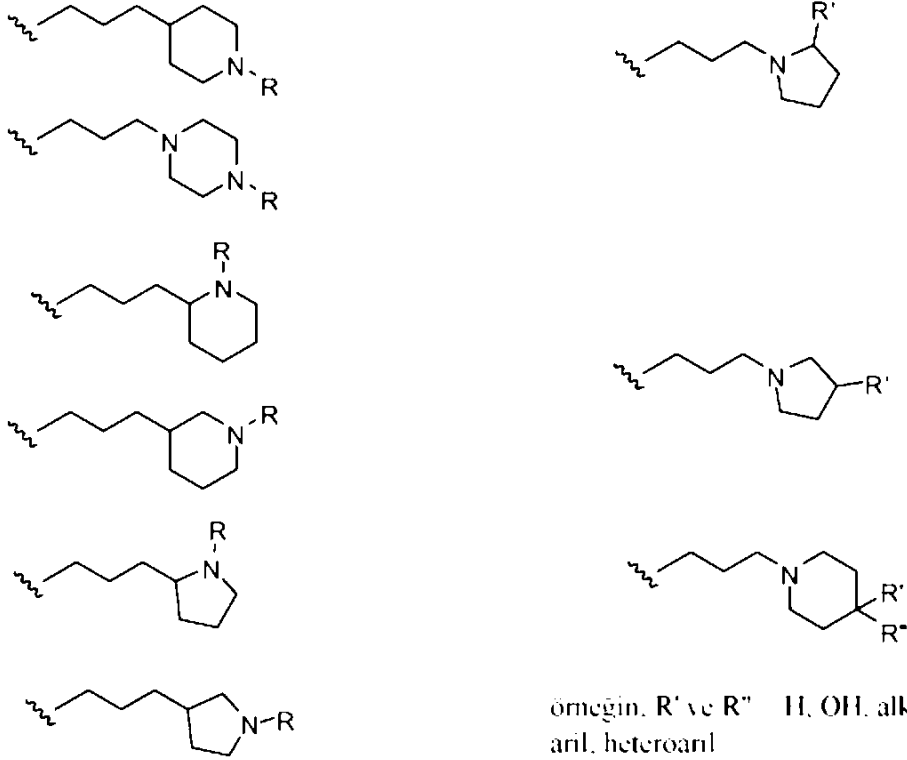


ŞEKİL 21



örneğin, R^* = halo, alkil,
aril, alkoksi

ŞEKİL 22



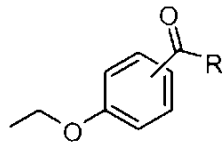
örneğin, R' ve R'' = H, OH, alkoksi, alkil,
aril, heteroaril
CO·H, CO·R*, C(=O)NHR*,
C(-O)R* (her bir R* = hidrojen, alkil,
aril, ve benzeri.)

örneğin, R = alkil, aril, heteroaril, C(=O)R*,
C(=O)NHR*, C(=O)NR*, C(-O)OR*, SO·R*
(her bir R* = hidrojen, alkil, aril ve benzeri.)

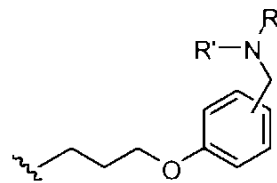
alkil zinciri değişebilir

Halkalar ayrıca piperidonlar ve pirrolidinonlar olabilir

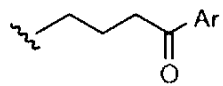
ŞEKİL 23



R – alkil, aril



R, R' – H, alkil, heterosiklik



Ar – fenil, ornatılmış fenil tiyofen

ŞEKİL 24