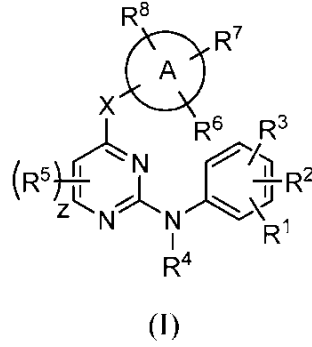


ÖZET

JAK2 VE ALK2 İNHİBİTÖRLERİ VE BUNLARIN KULLANIM YÖNTEMLERİ

- 5 ALK2 kinaz ve/veya JAK2 kinazın inhibitörleri olarak aktiviteye sahip bileşikler açıklanmaktadır. Bileşikler, stereoizomerler, tatomerler, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar ve bunların ön ilaçları dahil, aşağıdaki yapıya sahip (I) olup:

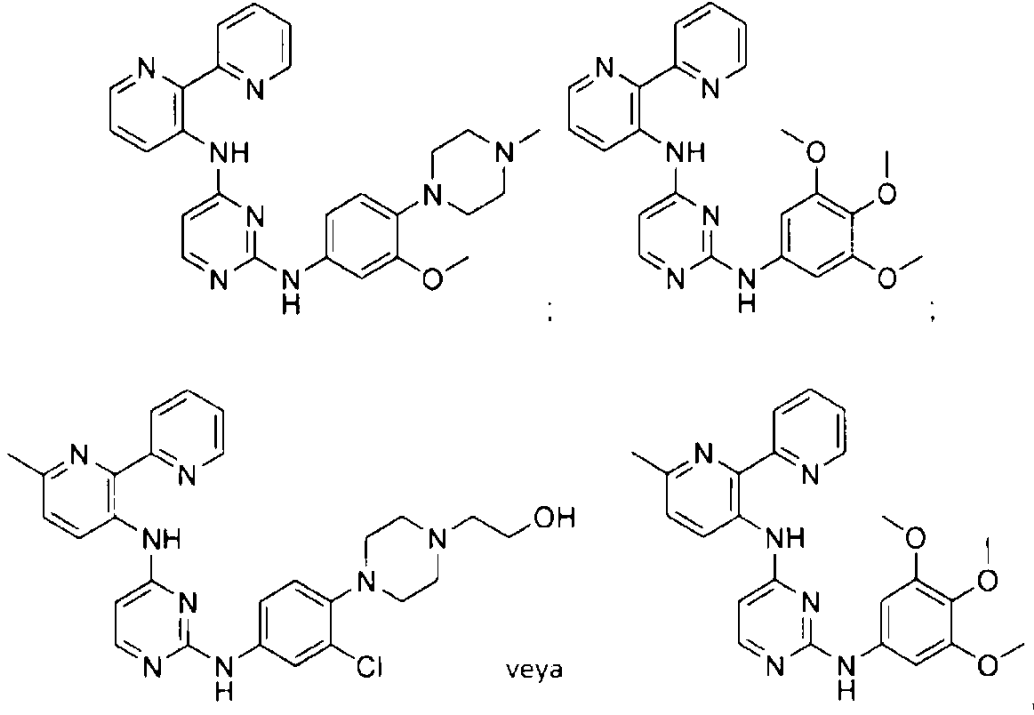


10

burada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X , z ve A burada tanımlandığı gibidir. Bu bileşiklerin hazırlanması ve kullanılmasıyla ilişkili yöntemler ve ayrıca bu bileşikleri içeren farmasötik bileşimler açıklanmaktadır.

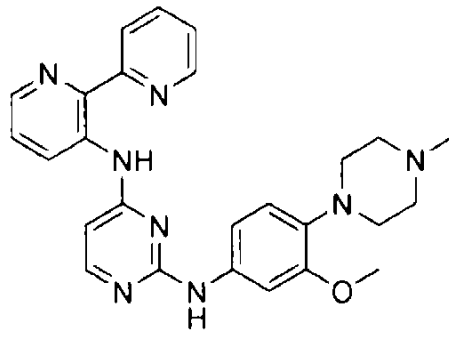
İSTEMLER

1. Bir bileşik olup, özelliği; aşağıdaki yapılara:



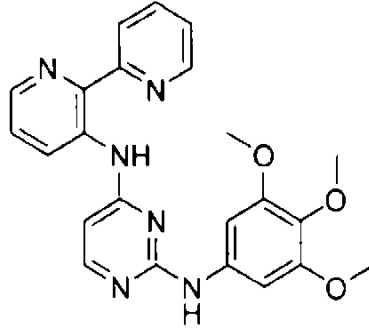
5 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

2. İstem 1'in bileşiği olup, özelliği; aşağıdaki yapıya:



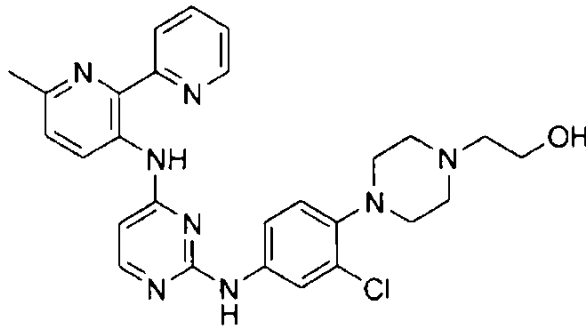
10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

3. İstem 1'in bileşiği olup, özelliği; aşağıdaki yapıya:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

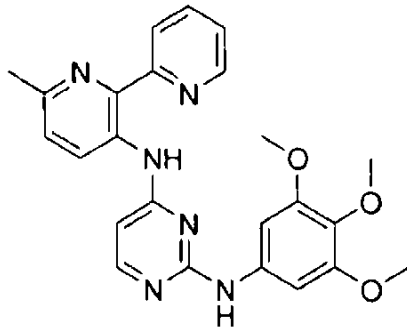
4. İstem 1'in bileşiği olup, özelliği; aşağıdaki yapıya:



5

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

5. İstem 1'in bileşiği olup, özelliği; aşağıdaki yapıya:

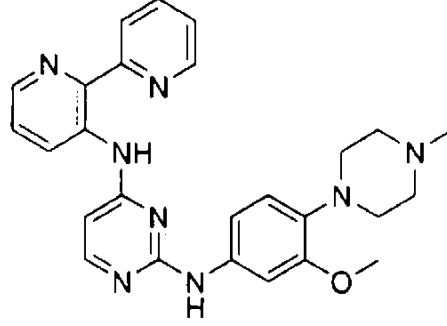


10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

6. İstem 1 'in bir bileşiğini veya bunun farmasötik olarak kabul

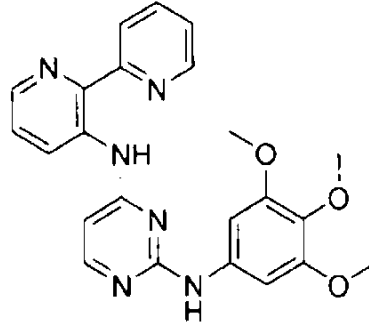
edilebilir bir tuzunu, ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya ekşiyan içeren bir farmasötik bileşim.

5 7. İstem 6'nın farmasötik bileşimi olup, özelliği; bileşiğin, aşağıdaki yapıya:



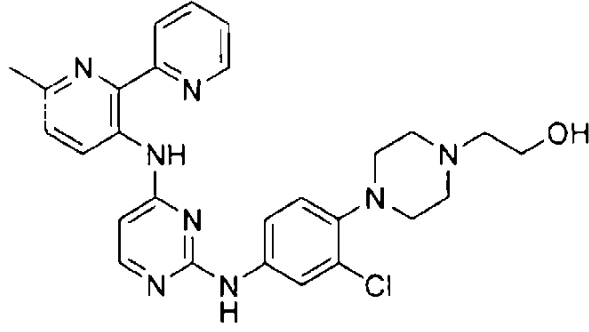
veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

10 8. İstem 6'nın farmasötik bileşimi olup, özelliği; bileşiğin, aşağıdaki yapıya:



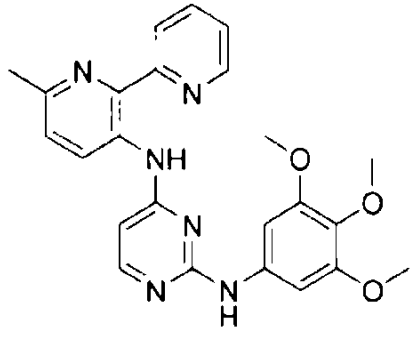
veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

15 9. İstem 6'nın farmasötik bileşimi olup, özelliği; bileşiğin, aşağıdaki yapıya:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

10. İstem 6'nın farmasötik bileşimi olup, özelliği; bileşiğin, 5 aşağıdaki yapıya:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

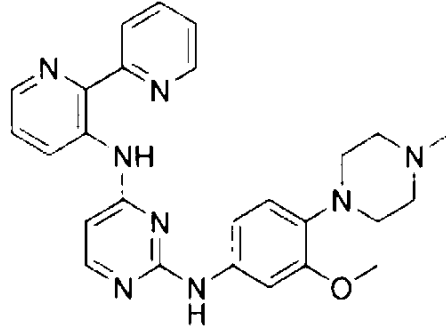
11. İstem 6'nın farmasötik bileşimi olup, özelliği; 10 aşağıdakilerde kullanımı için olmasıdır:

- A) kronik hastalık anemisini, kronik enflamasyon anemisini, kanser anemisini veya Fibrodisplazi ossifikans progressiva'yi tedavi etmek;
- B) ihtiyacı olan bir memelideki kanseri tedavi etmek;
- 15 C) ihtiyacı olan bir memelideki kanseri tedavi etmek, buradaki kanser, bir myeloproliferatif hastalık, bir lenfoma veya katı bir tümörden seçilir, tercihen myeloproliferatif hastalık, miyelofibroz, polisitemi vera veya esansiyel trombositozdur; veya

D) ihtiyacı olan bir kanser hastasına destekleyici bakım sağlanması.

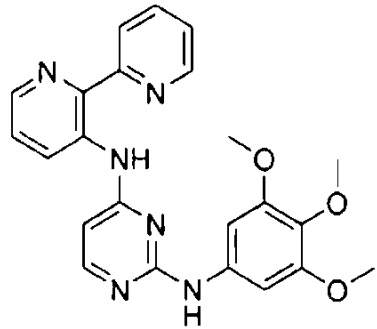
12. İstem 11'e göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği; kanserin, bir beyin sapı gliomu, meme kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri, böbrek kanseri, hepatoselüler kanser veya endometriyumun karsinoması olmasıdır.

13. İstem 11 veya 12'ye göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği; bileşiğin aşağıdaki yapıya



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

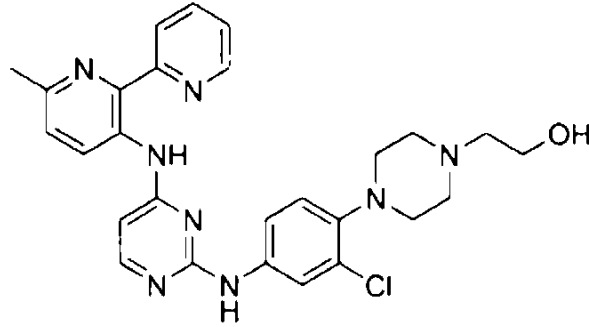
14. İstem 11 veya 12'ye göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği; bileşiğin aşağıdaki yapıya



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

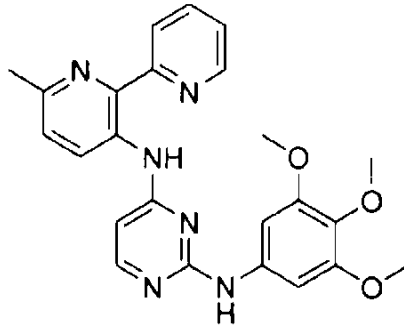
15. İstem 11 veya 12'ye göre kullanım için farmasötik bileşim

olup, özelliği; bileşiğin aşağıdaki yapıya



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

- 5 16. İstem 11 veya 12'ye göre kullanım için farmasötik bileşim olup, özelliği; bileşiğin aşağıdaki yapıya



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna sahip olmasıdır.

TARİFNAME

JAK2 VE ALK2 İNHİBİTÖRLERİ VE BUNLARIN KULLANIM YÖNTEMLERİ

- 5 Bu buluş genel olarak, ALK2 ve/veya JAK2 kinazlarının inhibitörleri olarak aktiviteye sahip ve aynı şekilde çeşitli kanserlerin tedavisi için kullanılan yeni bileşiklere yöneliktir.
- Janus kinazları (JAK'lar), memelilerde interlökinler, 10 interferonlar ve çok sayıda hormon dahil olmak üzere hücre dışı sitokinlerden gelen sinyallerde integral olan dört tane olan (JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2) kinaz ailesidir (Aringer, M. ve diğerleri, Life Sci, 1999. 64 (24): sayfa 2173-86; Briscoe, J. ve diğerleri, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. 351 (1336): s. 167-71; Ihle, J.N., Semin Immunol, 1995. 7 (4): s. 247-54; Ihle, J.N., Philos Trans Soc Soc B Biol Sci, 1996. 351 (1336): s. 159-66; Firmbach-Kraft, I. ve diğerleri, Oncogene, 1990. 5 (9): s. 1329-1336; Harpur, A. G. ve diğerleri, Oncogene, 1992.7 (7): s. 1347-1353; Rane, S.G. ve E.P. Reddy, Oncogene, 20 1994.9 (8): s. 2415-23; Wilks, A.F., Methods Enzymol, 1991.200: s. 533-46). Bu reseptör olmayan tirozin kinazlar, çeşitli sitokin reseptörleri ile birleşir ve sinyali, sitoplazmaya bağlanan hücre dışı ligand-reseptöründen gelen sinyali, daha sonra büyüme ve proliferasyonda yer alan çeşitli hedef genlerin 25 doğrudan transkripsiyonuna giren ve doğrudan hedef transkripsiyonuna giren STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) molekülleri ile transforme etmek için hareket eder (Briscoe, J. ve diğerleri; Ihle, JN (1995); Ihle, JN (1996); Rawlings, JS, KM Rosier ve DA Harrison, J Celi Sci, 30 2004.117 (Pt 8): sayfa 1281-3.). Dört JAK izoformu, belirli sitokin reseptörleri ile spesifik olarak ilişkilendirilerek ve bir aşağı akış gen alt kümesini aktive ederek farklı sinyaller iletir. Örneğin, JAK2, interlökin-3 (Silvennoinen, O. ve diğerleri, Proc Natl Acad Sci USA, 1993. 90 (18): sayfa 8429-35 33), eritropoietin (Witthuhn, B.A. ve diğerleri, Celi, 1993. 74

(2): sayfa 227-36), granülosit koloni uyarıcı faktör (Nicholson, S.E. ve diğerleri, Proc Natl Acad Sci USA, 1994. 91 (8): s. 2985-8) ve büyüme hormonu (Argetsinger, L. S. ve diğerleri, Celi, 1993. 74 (2): sayfa 237-44) için spesifik sitokin reseptörleri ile ilişkilidir.

JAK enzim ailesi, çeşitli hematolojik ve immünolojik bozukluklar için bir dizi hedef haline gelmiştir. JAK2 şu anda neoplastik hastalık, özellikle lösemiler ve lenfomalar (Benekli, M., ve diğerleri, Blood, 2003. 101(8): s. 2940-54; Peeters, P., ve diğerleri, Blood, 1997. 90(7): s. 2535-40; Reiter, A., ve diğerleri, Cancer Res, 2005. 65(7): s. 2662-7; Takemoto, S., ve diğerleri., Proc Natl Acad Sci ABD, 1997. 94(25): s. 13897-902) ve katı tümörlerin (Walz, C., ve diğerleri, J Biol Chem, 2006. 281(26): s. 18177-83) yanı sıra proliferasyonda rol oynayan aşağı akım efektör genlerinin aktivasyonundan ötürü polisitemi vera (Baxter, EJ ve diğerleri, Lancet, 2005. 365 (9464): s. 1054-61; James, C. ve diğerleri, Nature, 2005. 434 (7037): s. 1144-8; Levine, RL, ve diğerleri, Cancer Celi, 2005 7 (4): s. 387-97; Shannon, K. ve RA Van Etten, Cancer Celi, 2005 7 (4): s. 291-3) gibi diğer miyeloproliferatif rahatsızlıklar için uygulanabilir bir hedef olarak incelenmektedir. Neoplastik ve miyeloproliferatif bozukluklarla birleşmesi ve düzensizleşmesi nedeniyle, insan malignitelerinin tedavisi için küçük molekülü JAK2 inhibitörleri büyük ilgi çekmektedir.

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) vücuttaki çeşitli organlarda doku mimarisini koordine etmede temel rol oynayan pleiotropik büyüme faktörleridir. BMP ligandları, serin / treonin kinaz reseptörlerinin transforme büyüme faktörü-beta (TGF- β) süper ailesine ait olan kemik morfogenetik protein reseptörleri (BMPR'ler) ile etkileşime girer (Ikushima, H. ve K. Miyazono, "Biology of Transforming Growth Factor-beta Signaling". Curr Pharm Biotechnol, 2011). Ligandlar, tip-1 reseptörlerine bağlanır, bu daha sonra bir heteromerik kompleks oluşturan tip-1 reseptörlerini alır. Bir kompleks olarak, tip-1 reseptörü, tip-1 reseptörünün aktif ve fosforilat akış aşağı

sinyalleşme molekülleri haline gelmesine izin veren tip-1 reseptörünü fosforile eder. Bu reseptörlerin aktiveleştirilmesinin aşağı yönde etkileri, öncelikle SMAD protein ailesi tarafından gerçekleştirilir. SMAD'ler fosforile olur ve sinyali, hücre zarından düzenlenmiş gen ekspresyonuna transkripsiyon faktörleri olarak işlev gördükleri çekirdeğe iletir (Massague, J., J. Seoane ve D. Wotton, Smad transcription factors. Genes Dev, 2005. 19 (23): sayfa 2783-810).

Kanser ve iltihaplanma gibi kronik hastalıkları olan kişilerde, BMP sinyalleri anemiye yol açan yapısal olarak aktive edilir. Bu duruma genel olarak kronik hastalık anemisi (ACD) adı verilir ve kanser hastalarıyla ilişkili zayıflatıcı bir semptomdur (Cullis, J.O., Diagnosis, and management of the anemia of chronic disease: current status. Br J Haematol, 2011.154 (3): s. 289-300). Kanser hastalarında kronik anemi, aşırı güçsüzlüğe ve halsizliğe yol açmakta ve bu da bireyler için yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Bu hastalarda, iki BMP tip-1 reseptöründen gelen BMP, ALK2 (ACVR1 olarak da bilinir) ve ALK3, hepcidin adı verilen peptid hormonunun hepatik ekspresyonunu indükler (Steinbicker, A.U., ve diğerleri, BMP tip I reseptör silinmesi ile hepcidin ekspresyonunun bozulması farelerde aşırı demir yüklenmesine neden olur. Blood, 2011. 118 (15): s. 4224-30). Hecpidin, demir ihracatçısı, ferroportinin bozulmasını teşvik ederek serum makro seviyelerini azaltır, böylece makrofajlarda ve diğer hücre tiplerinde depolanan demirin artmasına ve demirin hemoglobin ve kırmızı kan hücresi (RBC) işlevi için kullanılamaz duruma getirilmesine neden olur. Bir hastanın demir alımını desteklemek ACD'yi tersine çevirmez, çünkü alınan demir, aktif BMP yolu ve yüksek serum hepcidin seviyeleri nedeniyle kolayca depolanır. Günümüzde kanserde ACD, hastaların fiziksel aktivitelerini sınırlandırarak yönetilmekte ve en ciddi vakalarda kan transfüzyonları kullanılmaktadır. Bu hastalarda BMP sinyalinin engellenmesi, yaşam kalitelerinde gerçek bir fark sağlama potansiyeline sahiptir ve sonuç olarak, tedaviye, radyasyona veya ameliyatlara nasıl tepki verdiklerini olumlu

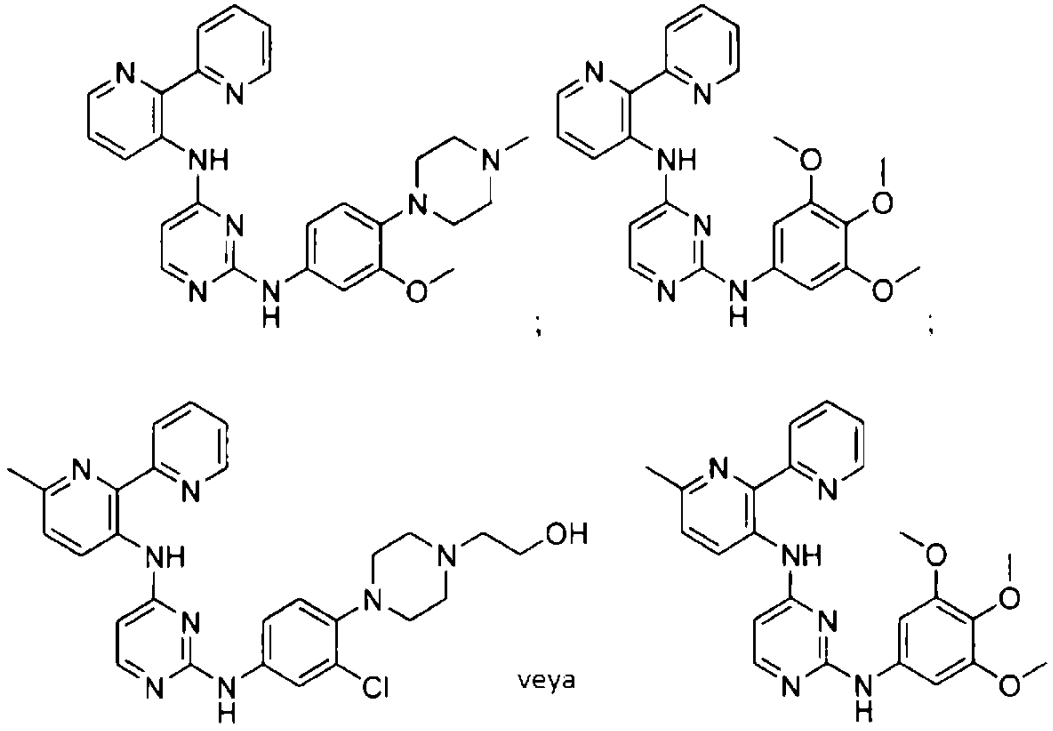
yönde etkileyebilir (Steinbicker, A.U., ve diğerleri, Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. Blood, 2011.117(18): s. 4915-23; Coyne, D.W., Hecpudin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int, 2011. 80(3): s. 240-4; Theurl, I. ve diğerleri, Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic disease in rats. Blood, 2011).

ACD'deki işlevine ek olarak, BMP sinyali, özellikle meme, prostat ve sıklıkla kemiğe metastaz yapan diğer kanserlerde kanser hücrelerinin büyümesinde ve metastazında önemli rol oynar (Ye, L., M.D. Mason, ve W.G. Jiang, Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential. Front Biosci, 2011. 16: s. 865-97). BMP'ler ve BMPR'ler, metastatik meme kanseri hücrelerinde, daha az metastatik olanlara kıyasla ve ayrıca osteosklerotik kemik metastazı üreten prostat kanseri hücrelerinde daha fazla eksprese edilir (Bobinac, D., ve diğerleri, Expression of bone morphogenetic proteins in human metastatic prostate and breast cancer. Croat Med J, 2005. 46(3): s. 389-96). Kanser hücrelerinin istila ve metastazını etkilemenin yanı sıra, BMP yolunun da kemik mikro ortamını etkilediği gösterilmiştir. Kanser hücreleri ve kemik mikro ortamı arasındaki BMP sinyal yolu ile çapraz iletişim, kanser hücrelerinin kemiğe metastazını arttırır. Çalışmalar, BMP sinyalinin inhibisyonunun, prelinik bir prostat kanseri kemik metastazı modelinde kemik tümörü yükünü ve osteolitik hastalığı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, bir BMP inhibitörünün, kronik hastalıkların neden olduğu anemiye karşı etkinliğinin yanı sıra kemik metastazlarını önlemede bir uygulamaya sahip olabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, bir BMP inhibitörü, kanser dışında birçok hastalık endikasyonunu tedavi etme potansiyeline sahiptir. ACD, romatoid artrit, sistemik lupus, kronik böbrek hastalığı ve diğer birçok enflamatuar hastalık gibi diğer hastalıklardan muzdarip olan bireyleri etkileyen yıkıcı bir durumdur. Ek olarak, fibrodisplazi ossifikans progressiva (FOP) adı verilen nadir bir

çocukluk genetik hastalığının, alk2 genindeki mutasyonları aktive etmesinin neden olduğu gösterilmiştir (Kaplan, F.S., ve diğerleri, Investigations of activated ACVR1/ALK2, a bone morphogenetic protein type I receptor, that causes fibrodysplasia ossificans progressiva. Methods Enzymol, 2010. 484: s. 357-73). Bu hastalıkta ALK2'deki mutasyon, zarar gördüğünde fibröz dokunun (kas, tendon, ligament vb.) kemikleşmesine neden olur. Başka bir deyişle, bu rahatsızlığı olan hastalar bir kas veya eklem dokularına zarar geldiğinde, onarılan doku, eklemlerin yerinde kalıcı olarak donmasına neden olacak şekilde kemiğe dönüştürülür. Genç yaşta, bu çocuklar eklem fonksiyonlarının çoğunu kaybetti. FOP hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, ALK2'nin inhibe edilmesinin FOP ile ilişkili "patlamaları" azalttığını ve modelde tamir edilen dokunun salgılanmasını önlediğini göstermektedir. BMP inhibitörünün (yani, ALK2) tıbbi ve ticari yararları oldukça geniştir ve kanser dışındaki birçok endikasyona kadar uzanır. Bu alanda ilerleme kaydedilmiş olsa da kanser tedavisi ve/veya ALK2 ve/veya JAK2 (JAK2 V617F dahil) protein kinazlarıyla ilişkili ve/veya bunlarla ilişkili diğer koşulların tedavisi için spesifik ve seçici inhibitörlerin tasarımı ihtiyacı vardır. Mevcut buluş bu ihtiyaçları karşılar ve başka avantajlar sunar.

Mevcut buluş, aşağıdaki yapılardan birine sahip bir bileşiğe



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna yöneliktir.

Başka bir uygulamada, mevcut buluş talep edilen bileşiği veya
 5 bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya ekspiyan içeren bir farmasötik bileşime yöneliktir.

Başka bir uygulamada, mevcut buluş aşağıdakilerde kullanılmak üzere belirtilen farmasötik bileşime yöneliktir:

10 A) kronik hastalık anemisini, kronik enflamasyon anemisini, kanser anemisini veya fibrodisplazi ossifikans progressiva'yı tedavi etmek;

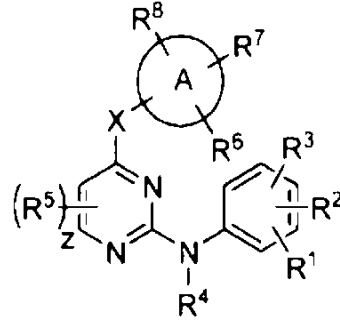
B) ihtiyacı olan bir memelideki kanseri tedavi etmek;

15 C) ihtiyacı olan bir memelideki kanseri tedavi etmek, buradaki kanser, bir myeloproliferatif hastalık, bir lenfoma veya katı bir tümörden seçilir, tercihen myeloproliferatif hastalık, miyelofibroz, polisitemi vera veya esansiyel trombositozdur; veya

20 D) ihtiyacı olan bir kanser hastasına destekleyici bakım sağlanması.

Tercih edilen uygulamalar alt istemlerde ortaya konmuştur.

Bu tarifnamede, aşağıdaki yapıya (I) sahip bileşikler:



(I)

veya bunun bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir
5 tuzu, tatomeri veya ön ilacı açıklanmakta olup, burada X, A, z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ ve R⁸ burada tanımlandığı gibidir.

Bu tarifnamede ayrıca yapı (I) 'e sahip bir bileşik veya bunun
bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu,
totomeri veya ön ilacı ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir
10 taşıyıcı, seyreltici veya ekspiyan içeren bir farmasötik
bileşim açıklanmaktadır. Tarifname ayrıca bir memelide ALK2
ve/veya JAK2 kinazlarını inhibe etmek için farmasötik bileşimin
kullanılmasını açıklar.

Mevcut tarifnamede ayrıca ihtiyacı olan bir memelideki ALK2
15 ve/veya JAK2 kinazın inhibe edilmesine yönelik bir yöntem
açıklanmaktadır, yöntem, memeliye, yapı (I)'e sahip bir
bileşiğin veya bunların bir stereoizomerinin, farmasötik olarak
kabul edilebilir bir tuzunun, totomerinin veya ön ilacının
etkili bir miktarının verilmesini içeren bir yöntemdir. Bazı
20 uygulamalarda, yöntem kanser tedavisi içindir. Diğer
uygulamalarda, yöntem anemi ve/veya anemi ile ilgili durumların
tedavisi içindir.

Mevcut tarifnamede ayrıca, ALK2 ve/veya kanser gibi JAK2 kinaz
ile ilgili koşulların tedavisi için bir yapı (I) bileşiğinin
25 kullanımı da açıklanmaktadır. Diğer uygulamalarda, kullanım
anemi ve / veya anemi ile ilgili koşulların tedavisi içindir.

Buluşun bu ve diğer yönleri ve tarifnamesi, aşağıdaki detaylı

tarife atıfta bulunularak açıkça görülecektir.

Şekillerde, özdeş referans numaraları benzer elemanları tanımlamaktadır. Şekillerdeki öğelerin boyutları ve göreceli konumları, ölçeklenmeye zorunlu olarak çekilmez ve bu öğelerin bazıları, şekil okunabilirliğini arttırmak için keyfi olarak büyütülür ve konumlandırılır. Ayrıca, çizilen elemanların belirli şekillerinin, belirli elemanların gerçek şekli ile ilgili herhangi bir bilgi aktarması amaçlanmamıştır ve sadece şekillerde kolay anlaşılması için seçilmiştir.

10 Şekil 1, hepcidin ekspresyon verisini sunar.

Şekil 2, Bileşik No. 4 (sol çubuklar) ve Bileşik No. 12 (sağ çubuklar) konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak hepcidin ekspresyonunun bir çubuk grafiğidir.

15 Şekil 3, BMP-2'nin varlığında ve yokluğunda hepcidin ekspresyon verilerini gösterir.

Şekil 4, temsili bileşikler ve karşılaştırmalı bir bileşik için farelerde hepcidin ekspresyonunu gösteren bir çubuk grafiktir.

20 Şekil 5, LPS ile indüklenen fare modelinde in vivo hepcidin ekspresyonunu gösterir.

Şekil 6, temsili bileşikler için doz yanıtı verilerini sunar. Şekil 7A ve 7B, sırasıyla karşılaştırmalı bileşik ve temsili bileşiklerin farklı dozlarında in vivo IL-5 seviyelerini gösterir.

25 Şekil 8, farmakokinetik verileri sunmaktadır.

Şekil 9, örnek bir bileşiğin plazma konsantrasyon seviyelerini zamanın bir fonksiyonu olarak gösteren bir grafiktir.

Aşağıdaki açıklamada, buluşun çeşitli düzenlemelerinin tam olarak anlaşılmasını sağlamak için belirli spesifik detaylar ortaya konmuştur.

30

Bununla birlikte, teknikte uzman bir kişi, mevcut buluşun bu detaylar olmadan uygulanabileceğini anlayacaktır.

Bağlam aksine işaret etmediği sürece, mevcut tarifname ve istemler boyunca, "içermek" terimi ve bunun "içerir" ve "içeren" gibi varyasyonları, "içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir" ifadesinde olduğu gibi açık ve kapsayıcı bir anlamda yorumlanmalıdır.

Bu tarifname boyunca "tek bir uygulama" veya "bir uygulama" şeklindeki atıflar, uygulamayla bağlantılı olarak tarif edilen belirli bir özellik, yapı veya karakteristiğın, buluşun en az bir uygulamasında yer aldığı anlamına gelir. Dolayısıyla, bu tarifname boyunca çeşitli yerlerde kullanılan "bir yapılanmada" gibi ifadelerin hepsinin aynı yapılanmaya karşılık gelmesi gerekmez. Bunların yanı sıra, belirli özellikler, yapılar veya karakteristikler bir veya daha fazla yapılanmada uygun herhangi bir yolla birleştirilebilir.

I. Tanımlar

"Amino", $-NH_2$ kökü anlamına gelir.

"Siyano" veya "nitril", $-CN$ kökü anlamına gelir.

"Hidroksi" veya "hidroksil", $-OH$ radikalini ifade eder.

"İmino", $=NH$ ornatığı anlamına gelir.

"Nitro", $-NO_2$ kökü anlamına gelir.

"Okso", $=O$ süstitüentini ifade eder.

"Tiyokso", $=S$ ornatığı anlamına gelir.

"Alkil", yalnızca bir ila oniki karbon atomuna (C_1-C_{12} alkil)sahip olan, tercihen bir ila sekiz karbon atomu (C_1-C_8 alkil) veya bir ila altı karbon atomu (C_1-C_6 alkil), ve molekülün geri kalanına örneğın metil, etil, n-propil, 1-metil etil (/ o-propil), n-bütil, n-pentil, 1,1-dimetil etil (t-butil), 3-metil heksil, 2-metil heksil, etenil, prop-1-enil, but-1-enil, pent-1-enil, Penta-1,4-dienil, etinil, propinil, butinil, pentenil, ve heksinil ile tek bir bağla tutturulmuş olan, doymuş veya doymamış (yani bir veya daha fazla çift (alkenil) ve / veya üçlü (alkinil) bağı içerir) karbon ve hidrojen atomlarından oluşan

düz veya dallı bir hidrokarbon zincir radikalini belirtir. Bir veya daha fazla karbon-karbon çift bağ içeren bir alkil bir alkenildir. Bir veya daha fazla karbon-karbon üçlü bağı içeren bir alkil, bir alkinildir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Alkilen" veya "alkilen zinciri", molekülün geri kalanını yalnızca doymuş veya doymamış (yani, bir veya daha fazla çift ve / veya üçlü bağ içerir) ve bir ila oniki karbon atomuna sahip olan, örneğin, metilen, etilen, propilen, n-bütillen, etinilen, propilen, n-bütillen, propilen ve n-bütillen, karbon ve hidrojenlerden oluşan radikal bir gruba bağlayan düz veya dallanmış bir çift değerli hidrokarbon zincirini belirtir. Alkilen zinciri, molekülün geri kalanına bir tek veya çift bağ yoluyla ve radikal gruba bir tek veya çift bağ yoluyla bağlanır. Alkilen zincirinin molekülün geri kalanına ve radikal gruba bağlanma noktaları, bir karbon veya zincir içindeki herhangi iki karbondan olabilir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkilen zinciri isteğe bağlı olarak ornatılmış olabilir.

"Alkoksi", $-OR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_a , bir ila oniki karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkoksi grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Alkoksialkil", $-R_bOR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_a , 1-12 karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir ve R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkoksialkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Alkilamino", $-NHR_a$ veya $-NR_aR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki her R_a , bağımsız olarak, bir ila oniki karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir

alkilamino grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Alkilaminoalkil", $-R_bNHR_a$ veya $-NR_aR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki her R_a , bağımsız olarak, yukarıda tanımlandığı gibi bir ila on iki karbon atomu içeren bir alkil radikalidir ve R_b , bir alkilen radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkilaminoalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Alkilsülfon", $-S(O)_2R_a$ formülüne sahip bir radikal anlamına gelir; buradaki R_a , 1-12 karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir ve R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir alkilsülfon grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Hidroksialkil", bir veya daha fazla hidroksil grubu ile ikame edilmiş bir ila on iki karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalini belirtir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir hidroksialkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Tiyoalkil", R_a 'nın, bir ila on iki karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikali olduğu $-SR_a$ formülüne ait bir radikal anlamına gelir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir tiyoalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Aril", hidrojen, 6 ila 18 karbon atomu ve en az bir aromatik halka içeren bir hidrokarbon halka sistemi kökünü belirtir.

Bu buluşun amaçları için, aril kökü kaynaşık veya köprülü halka sistemleri içerebilen monosiklik, bisiklik, trisiklik ya da tetrasiklik bir halka sistemi olabilir. Aril radikalleri arasında, asetililen, asenafileni, asfenantrilen, antrasen, azulen, benzen, kloren, fluorenen, fluoren, as-indasen, s-indasen, indan, inden, naftalen, fenalen, fenanten, pleiaden, piren ve trifenilenden türetilmiş aril radikalleri bulunur.

Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde,

"aril" terimi veya "ar-" (örneğin "aralkil") ön ekinin, tercihe

göre ornatılmış olan aril köklerini kapsaması amaçlanmıştır.

"Aralkil", $-R_b-R_c$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen zinciridir ve R_c , yukarıda tanımlandığı gibi bir veya daha fazla aril radikalleri, 5 örneğin benzil ve difenilmetildir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir aralkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Sikloalkil" veya "karbosiklik halka", yalnızca üç ila on beş karbon atomuna sahip olan, tercihen üç ila on karbon atomu olan, 10 ve doymuş veya doymamış olan ve molekülün geri kalanına tek bir bağla tutturulmuş olan karbon ve hidrojen atomlarından oluşan, kaynaşık veya köprülü halka sistemlerini içerebilir, aromatik olmayan monosiklik veya polisiklik bir hidrokarbon radikalini belirtir. Monosiklik kökleri arasında, örneğin, siklopropil, 15 siklobutil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, ve siklooktil bulunur. Polisiklik radikalleri, örneğin adamantil, norboril, dekalinil ve 7,7-dimetil-bisiklo [2.2.1] heptanili içerir. Aksi belirtilmediği takdirde spesifik olarak bu tarifnamede, bir sikloalkil grubu tercihe göre ornatılabilir.

20 "Sikloalkilalkil", $-R_bR_d$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen zinciridir ve R_d , yukarıda tanımlandığı gibi bir sikloalkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir sikloalkilalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

25 "Sikloalkoksi", $-OR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_a , yukarıda tanımlandığı gibi bir sikloalkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir sikloalkoksi grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

30 "Sikloalkoksialkil", $-R_bOR_a$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_a , yukarıda tanımlandığı gibi bir sikloalkil radikalidir ve R_b , bir ila oniki karbon atomu içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir sikloalkoksialkil 35 grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Kaynaşık", burada açıklanan bileşiklerde bulunan bir halka yapısıyla kaynaşık olan, burada tarif edilen herhangi bir halka yapısını ifade eder. Kaynaşmış halka bir heterosiklil halka veya bir heteroaril halka olduğunda, mevcut halka yapısı üzerinde

5 kaynaşmış heterosiklil halkanın bir parçası haline gelen herhangi bir karbon atomu veya kaynaşmış heteroaril halkası bir azot atomuyla değiştirilebilir.

"Halo" veya "halojen", brom, klor, flor veya iyodu ifade eder.

"Haloalkil", yukarıda tanımlandığı üzere, yukarıda tanımlanan

10 bir veya daha fazla halo radikali ile süstitüe edilmiş bir alkil grubunu, örneğin triflorometil, diflorometil, triklorometil, 2,2,2-trifloroetil, 1,2-difloroetil, 3-bromo-2-floropropil ve 1,2-dibromoetil'i ifade eder. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir haloalkil grubu tercihe göre

15 ornatılmış olabilir.

"Heterosiklil" veya "heterosiklik halkası", iki ila on iki karbon atomundan ve nitrojen, oksijen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila yaklaşık altı heteroatomdan oluşan stabil bir 3- ila 18-üyelik aromatik olmayan halka kökü anlamına

20 gelir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, heterosiklil kökü kaynaşmış veya köprülü halka sistemleri içerebilen monosiklik, bisiklik, trisiklik veya tetrasiklik bir halka sistemi olabilir ve heterosiklil radikalindeki azot, karbon veya sülfür atomları isteğe bağlı

25 olarak oksitlenebilir; azot atomu isteğe bağlı olarak kuaternize edilebilir; ve heterosiklil kökü kısmen veya tamamen doymuş olabilir. Bu tür heterosiklil radikallerinin örnekleri arasında dioksolan, tienil [1,3] ditianil, dekahidroizokinolil, imidazolil, imidazolidinil, izotiyazolidinil, izoksazolidinil,

30 morfolinil, okta hidro indolil, ok tahidroizoindolil, 2-okso piperazinil, 2-okso piperidinil, 2-okso pirrolidinil, oksazolidinil; piperidinil, piperazinil, 4-piperidinil, pirolidinil, pirolidinil, kinüklidinil, tiazolidinil, tetrahidrofuran, trithilil, tetrahidropiranil, tiyomorfolinil,

35 tiamorfolinil, 1-okso-tiyomorfolinil ve 1,1-diokso-

tiyomorfolinil bulunur. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir heterosiklil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"N-heterosiklil", en az bir nitrojen içeren yukarıda tanımlanan şekilde bir heterosiklil kökü anlamına gelir ve burada heterosiklil kökünün molekülün geri kalanına ek yeri, heterosiklil kökü içindeki bir nitrojen atomu yoluyla. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir N-heterosiklil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Heterosiklilalkil", $-R_B R_E$ formülünün bir kökü anlamına gelir, burada R_B , yukarıda tanımlanan şekilde bir alkilen zinciridir ve R_E , yukarıda tanımlanan şekilde bir heterosiklil köküdür ve heterosiklil, bir nitrojen-içeren heterosiklil ise, heterosiklil nitrojen atomundaki alkil köküne eklenebilir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir heterosiklilalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Heteroaril", hidrojen atomları, bir ila on üç karbon atomu, azot, oksijen ve kükürt içeren gruptan seçilen bir ila altı heteroatom ve en az bir aromatik halka içeren 5-14 üyeli bir halka sistemi kökünü belirtir. Bu buluşun amaçları için, heteroaril radikali, kaynaşık veya köprülü halka sistemlerini içerebilen monosiklik, bisiklik, trisiklik veya tetrasiklik bir halka sistemi olabilir ve heteroaril radikalindeki azot, karbon veya sülfür atomları isteğe bağlı olarak oksitlenebilir; azot atomu isteğe bağlı olarak kuaternize edilebilir. Örnekler aşağıdakileri içermektedir:

azepinil, akridinil, benzimidazolil, benzotiyazolil, benzindolil, benzodioksolil, benzofuranil, benzooksazolil, benzoti azolil,

benzotiadiazolil, benzo [b] [1,4] dioksepinil, 1,4-benzodioksanil, benzonaphthofuranil, benzoksazolil, benzodioksilil, benzodioksinil, benzopiranil, benzopiranonil, benzofuranil, benzofuranonil, benzotienil (benzotiofenil),
5 benzoturanazolil, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinil, karbazolil, sinolinil, dibenzofuranil, dibenzotiyofenil, furanil, furanolin, izotiyazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, izoindolil, indolinil, izoindolinil, izokinol, indolizinil, izoksazolil, naftirilil, 2-oksoazepinil,
10 oksazolil, oksiranil, 1-oksidopiridinil, 1-oksidopirimidinil, 1-oksidopiranil, 1-oksidopiridazinil, 1-fenil-1/-/-pirrolil, fenazinil, fenotiyazinil, fenoksazinil, fitazinil, fenilazinil, purinil, pirolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, kinazolinil, kinoksalin, kinolinil, kinüklidinil,
15 izokinolinil, tetrahidrokinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil ve tiofenil (yani, tienil). Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir heteroaril grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"N-heteroaril", en az bir nitrojen içeren yukarıda tanımlanan
20 şekilde bir heteroaril kökü anlamına gelir ve burada heteroaril kökünün molekülün geri kalanına ek yeri, heteroaril kökü içindeki bir nitrojen atomu yoluyla. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir N-heteroaril grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

25 "Heteroarilalkil", $-R_bR_f$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen zinciridir ve R_f , yukarıda tanımlandığı gibi bir heteroaril radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir heteroalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

30 "Nitrilialkil", bir veya daha fazla $-CN$ ornatımı içeren yukarıda tanımlandığı gibi bir alkildir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir nitrilialkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Nitrililsikloalkil", yukarıda tanımlandığı gibi bir veya daha
35 fazla $-CN$ ikamesi içeren bir sikloalkildir. Spesifik olarak bu

tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir nitrililsikloalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Nitrililsikloalkilalkil", $-R_bR_d$ formülünün bir radikalini belirtir; buradaki R_b , yukarıda tanımlandığı gibi bir alkilen zinciridir ve R_d , yukarıda tanımlandığı gibi bir nitrililsikloalkil radikalidir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir nitrililsikloalkil grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

"Amino asit esteri", asit grubu yerine bir ester grubuna sahip bir amino asidi belirtir. Spesifik olarak bu tarifnamede aksi belirtilmediği takdirde, bir amino asit esteri grubu tercihe göre ornatılmış olabilir.

Burada kullanılan "ornatılmış" terimi, yukarıdaki gruplardan herhangi biri (yani, alkil, alkilen, alkoksi, alkoksialkil, alkilamino, alkilaminoalkil, alkilsülfon, hidroksialkil, tioalkil, aril, aralkil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkoksi, sikloalkoksialkil, haloalkil, heterosiklil, N-heterosiklil, heterosiklilalkil, heteroaril, W-heteroaril, heteroarilalkil, nitrililalkil, nitrililsikloalkil, nitrililsikloalkilalkil ve/veya amino asit esteri) anlamına gelir, burada, en az bir hidrojen atomu, aşağıda yer verilen hidrojen olmayan atomlara bir bağ ile değiştirilir: bir halojen atomu örneğin F, Cl, Br, ve I; örneğin hidroksil grupları, alkoksi grupları gibi gruplardaki ve ester grubundaki bir oksijen atomu; örneğin tiyol grupları, tiyoalkil grupları, sülfon grubu, sülfonil grupları ve sülfoksit grubu gibi gruplardaki bir sülfür atomu; örneğin aminler, amitler, alkilaminler, dialkilaminler, arilaminler, alkilarilaminler, diarilaminler, N-oksitler, imitler ve enaminler gibi gruplardaki gibi bir nitrojen atomu; örneğin trialkilsilil grupları, dialkilarilsilil grupları, alkildiarilsilil grupları, ve triarilsilil grupları gibi gruplardaki bir silisyum atomu; ve çeşitli diğer gruplardaki diğer heteroatomlar. "Ornatılmış" ifadesi ayrıca, bir veya daha fazla hidrojen atomunun, daha yüksek bir-sıra bağı tarafından (örneğin, bir çift- veya üçlü-

bağ) bir, okso, karbonil, karboksil içindeki oksijen ve ester grubu gibi heteroatom; ve iminler, oksimler, hidrazonlar ve nitriller gibi gruplar içindeki nitrojene değiştirildiği yukarıdaki grupların herhangi biri anlamına gelir. Örneğin,

5 "ornatılmış" terimi, bir veya daha fazla hidrojen atomunun - NR_gR_h , - $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$, - $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, - $\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, - $\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, - $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, - OR_g , - SR_g , - SOR_g , - SO_2R_g , - OSO_2R_g , - SO_2OR_g , = NSO_2R_g , ve - $\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ ile ikame edildiği yukarıdaki gruplardan herhangi birini içerir. "Ornatılmış ifadesi ayrıca, bir veya daha fazla

10 hidrojen atomunun - $\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, - $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$, - $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ ile değiştirildiği yukarıdaki gruplardan herhangi biri anlamına gelir. Yukarıda, R_g ve R_h aynı ya da farklıdır ve bağımsız olarak hidrojen, alkil, alkoksi, alkilamino, tioalkil, aril, aralkil, sikloalkil, sikloalkilalkil, haloalkil,

15 heterosiklil, N-heterosiklil, heterosiklilalkil, heteroaril, N-heteroaril ve/veya heteroarilalkil'dir. "Ornatılmış" ayrıca, bir veya daha fazla hidrojen atomunun bir amino, alkilamino, siyano, hidroksil, imino, nitro, okso, tiokso, halo, alkil, alkoksi, alkilamino, tioalkil, aril, aralkil, sikloalkil, sikloalkilalkil, haloalkil, heterosiklil, W-heterosiklil, heterosiklilalkil, heteroaril, W-heterosiklil, heterosiklilalkil'e bir bağ ile değiştirildiği yukarıdaki gruplardan herhangi biri anlamına gelir. Ayrıca, yukarıdaki ornatıkların her biri, tercihe göre yukarıda ornatıkların bir

20 veya daha fazlası ile ornatılabilir.

"Ön ilaç", fizyolojik koşullar altında veya solvoliz ile buluşun biyolojik olarak aktif bir bileşiğine dönüştürülebilen bir bileşiği belirtmek içindir. Dolayısıyla, "Ön ilaç" terimi, buluşa ait bir bileşiğin, farmasötik olarak kabul edilebilir

30 olan bir metabolik öncüsü anlamına gelir. Bir ön ilaç, ihtiyacı olan bir deneğe uygulandığında etkisiz olabilir, fakat in vivo olarak buluşa ait aktif bir bileşiğe dönüştürülür. Ön ilaçlar tipik olarak hızla in vivo olarak transforme edilir, örneğin buluşa ait ana bileşik, örneğin kandaki hidrolizle. Ön ilaç

35 bileşiği genellikle bir memeli organizmasında çözünürlük, doku

uyumluluğu veya gecikmeli salım avantajları sunar (bakınız, örneğin, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), sf. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Higuchi, T. ve diğerleri, A.C.S. Sempozyum Serisi, Cilt. 14 ve Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, Amerikan İlaç Derneği ve Pergamon Yayınları, 1987'de ön ilaçların bir tartışması sağlanmıştır.

"Ön ilaç" terimi ayrıca, bu tür ön ilaç bir memeli hastaya tatbik edildiğinde buluşun aktif bileşiğini in vivo salgılayan, kovalent olarak bağlı herhangi bir taşıyıcıyı da kapsar. Burada

tarif edilen şekilde bir aktif bileşiğin ön ilaçları, aktif bileşikte mevcut fonksiyonel grupların, modifikasyonların rutin manipülasyonda veya in vivo olarak ana aktif bileşiğe bölüneceği şekilde modifiye edilmesi suretiyle hazırlanabilir.

Ön ilaçlar, buluşa ait bileşikler içermekte olup, buluşa ait bileşiğin ön ilacı bir memeli deneğe verildiğinde, bir hidroksi, amino veya merkaptto grubu sırasıyla bir serbest hidroksi, serbest amino veya serbest merkaptto grubu oluşturmak için ayrılan herhangi bir gruba bağlanır. Ön ilaçların örnekleri arasında, buluşun bileşiklerinde amin fonksiyonel gruplarının

alkol, amid türevlerinin asetat, format ve benzoat türevleri bulunur.

Burada açıklanan spesifikasyonun ayrıca, farklı bir atomik kütle veya kütle numarasına sahip bir atomla değiştirilen bir veya daha fazla atomun yer değiştirmesiyle izotopik olarak

etiketlenmiş olan yapı (I) 'in farmasötik olarak kabul edilebilir tüm bileşiklerini kapsaması amaçlanmaktadır. Açıklanan bileşiklere dahil edilebilen izotop örnekleri arasında sırasıyla, hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosforoz, flor, klor ve iyot, örneğin ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ve ^{125}I izotopları bulunur. Radyoaktif işaretli bu bileşikler, örneğin etki bölgesi veya modunu ya da farmakolojik olarak önemli olan etki bölgesine bağlanma afinitesini karakterize etmek suretiyle bileşiklerin etkinliğini belirlemeye veya ölçmeye yardımcı olma bakımından faydalı

olabilir. İzotopik olarak işaretlenmiş belirli yapı I

bileşikleri, örneğin radyoaktif bir izotop içerenler, ilaç ve/veya substrat doku dağılım çalışmalarında faydalıdır. Radyoaktif izotoplar tritium, başka bir deyişle ^3H , ve karbon-14, başka bir deyişle ^{14}C , katılım kolaylığı ve hazır tespit araçları açısından bu amaç için özellikle yararlıdır.

5 Döteryum gibi daha ağır izotoplarla ayrıca ikame (2H), daha fazla metabolik kararlılıktan (örneğin, in vivo yarı ömrün artması veya dozaj gereksinimlerinin azaltılması) kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilir ve bu nedenle bazı durumlarda tercih edilebilir.

10 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O ve ^{13}N gibi pozitron yayıcı izotoplar ile gerçekleştirilen ornatım, substrat reseptör işgalini incelemeye yönelik Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında yararlı olabilir. İzotopik olarak etiketlenmiş yapı (1) bileşikleri, genellikle teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel tekniklerle veya aşağıda belirtilen Örneklerde tarif edilenlere benzer işlemlerle daha önce kullanılan etiketsiz reaktifin yerine uygun bir izotopik olarak etiketlenmiş reaktif kullanılmasıyla hazırlanabilir.

15 Burada açıklanan tarifnamenin, açıklanan bileşiklerinin in vivo metabolik ürünlerini de kapsaması amaçlanır. Bu tip ürünler ağırlıklı olarak enzimatik süreçlerden dolayı örneğin uygulanan bileşiğin yükseltgenmesi, indirgenmesi, hidrolizi, amidasyonu ve esterifikasyonu sonucunda meydana gelebilir. Buna uygun olarak, mevcut buluş, bu buluşun bir bileşiğinin bir memeliye, metabolik bir ürün elde etmek için yeterli bir süre boyunca uygulanmasını içeren bir proses ile üretilen bileşikler içerir. Bu tür ürünler tipik olarak, buluşta tarif edilen radyoaktif etiketli bir bileşiğin, saptanabilir bir dozda, sıçan, fare, kobay faresi, eşek veya bir insana uygulanması, metabolizmanın gerçekleşmesi için yeterli zamanın tanınması ve idrar, kan veya diğer biyolojik örneklerden dönüşüm ürünlerinin izole edilmesi ile tespit edilir.

25 Burada kullanılan "kararlı bileşik" ve "kararlı yapı" terimlerinin, bir reaksiyon karışımından faydalı bir saflık

35

derecesinde izole edilmeye yetecek kadar sağlam olan ve etkili bir terapötik ajan olarak formüle edilebilen bir bileşiği ifade etmesi amaçlanır.

5 "Memeli", insanları ve laboratuvar hayvanları ve ev hayvanları gibi evcil hayvanları (örneğin, kediler, köpekler, domuzlar, sığırlar, koyunlar, keçiler, atlar, tavşanlar) ve yaban hayatı gibi evcil olmayan hayvanları içerir.

10 İsteğe bağlı "veya" isteğe bağlı olarak ", daha sonra açıklanan koşul olayının olabileceği veya olamayacağı ve açıklamanın, söz konusu olayın veya durumun gerçekleştiği örnekleri ve içinde bulunmadığı örnekleri içerdiği anlamına gelir. Örneğin, "tercihe göre ornatılmış aril", aril radikalinin ornatılmış veya ornatılmamış olabileceğini veya tarifi hem ornatılmış aril radikallerini hem de ornatılmamış aril radikallerini içerdiği

15 anlamına gelir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici veya yardımcı madde" ifadesi, sınırlayıcı olmaksızın, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından insanlarda veya evcil hayvanlarda kullanım için kabul edilebilir olarak

20 onaylanmış olan herhangi bir adjuvan, taşıyıcı, yardımcı madde, yapışmayı önleyici madde, tatlandırıcı madde, seyreltici , koruyucu, boya/renglendirici, tatlandırıcı, sürfaktan, ıslatıcı madde, dağıtıcı madde, askıda tutma ajanı, dengeleyici, izotonik madde, çözücü veya emülsifiye edici maddeleri kapsar.

25 Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, asit ve baz eklenti tuzlarının her ikisini de içerir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir asit eklenti tuzu", serbest bazların biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan, biyolojik olarak veya başka şekilde istenmeyen olan ve

30 hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit ve fosforik asit ve asetik asit, 2,2-dikloroasetik asit, adipik asit, aljinik asit, askorbik asit, aspartik asit, benzensülfonik asit gibi organik asitler, benzoik asit, 4-asetamidobenzoik asit, kamforik asit, kamfor-10-sülfonik asit, kaprik asit,

35 kaproik asit, kaprilik asit, karbonik asit, sinamik asit, sitrik

asit, siklamik asit, dodesilsülfürik asit, etan-1,2-disülfonik asit, etansülfonik asit, 2-hidroksietansülfonik asit, formik asit, fumarik asit, galaktarik asit, gentisik asit, glukheptonik asit, glukonik asit, glukuronik asit, glutamik asit, glutarik asit, 2-okso-glutarik asit, glisofosforik asit, glikolik asit, hippurik asit, izobütirik asit, laktik asit, laktobiyonik asit, laurik asit, maleik asit, malik asit, malonik asit, mandelik asit, metansülfonik asit, mucik asit, naftalen-1,5-disülfonik asit, naftalen-2-sülfonik asit, 1-hidroksi-2-naftoik asit, nikotinik asit, oleik asit, orotik asit, oksalik asit, palmitik asit, pamoik asit, propiyonik asit, piroglutamik asit, piruvik asit, salisilik asit, 4-aminosalisilik asit, sebasik asit, stearik asit, süksinik asit, tartarik asit, tiyosiyamik asit, p-tolüensülfonik asit, trifloroasetik asit ve undesilenik asit gibi inorganik asitlerle oluşturulan tuzları belirtir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir baz eklenti tuzu", serbest asitlerin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan, biyolojik olarak veya başka şekilde istenmeyen olan tuzları belirtir. Bu tuzlar, serbest aside inorganik bir baz veya organik bir baz eklentisi ile hazırlanır. İnorganik bazlardan türetilen tuzlar, sodyum, potasyum, lityum, amonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, çinko, bakır, manganez ve alüminyum tuzlarını içerir. Tercih edilen inorganik tuzlar, amonyum, sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum tuzlarıdır. Organik bazlardan elde edilen tuzlar arasında, birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin tuzları, doğal olarak oluşan ikame edilmiş aminler, siklik aminler ve amonyak gibi bazik iyon değişim reçineleri dahil ikame edilmiş aminler, izopropilamin, trimetilamin, dietilamin, trietilamin, tripropilamin, dietanolamin, etanolamin, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, disikloheksilamin, lisin, arginin, histidin, kafein, prokain, hidrabamin, kolin, betain, benethamin, benzatin, etilendiamin, glukozamin, metilglukamin, teobromin, trietanolanamin, trometamin, pürinler, piperazin, piperidin, N-etilpiperidin ve poliamin reçineleri

bulunur. Özellikle tercih edilen organik bazlar, izopropilamin, dietilamin, etanolamin, trimetilamin, disikloheksilamin, kolin ve kafeindir.

Genellikle kristalizasyonlar, buluşun bileşiğinin bir solvatını üretir. Burada kullanıldığı şekliyle "solvat" terimi, bir veya daha fazla solvent molekülü içeren bir buluşa ait bileşiğin bir veya daha fazla molekülünü içeren bir agrega anlamına gelir. Çözücü su olabilir, bu durumda solvat bir hidrat olabilir. Solvent alternatif olarak bir organik solvent olabilir.

10 Dolayısıyla, mevcut buluşa ait bileşikler, bir monohidrat, dihidrat, hemihidrat, seskihidrat, trihidrat ve tetrahidrat dahil bir hidrat ve aynı zamanda karşılık gelen çözülmüş formlarda mevcut olabilir. Mevcut buluşun bileşiği, gerçek solvatlar olabilirken, diğer durumlarda, buluşun bileşiği, 15 sadece harici suyu tutabilir veya bir su artı bir miktar harici çözücü karışımı olabilir.

Bir "farmasötik bileşim", buluşa ait bir bileşiğin ve teknikte genel olarak kabul edilen bir ortamın biyolojik olarak aktif bileşiğin memelilere, örneğin insanlara verilmesi için bir 20 formülasyonu belirtir. Böyle bir ortam tüm farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici veya ekşiyanları içerir.

"Etkili miktar" veya "terapötik olarak etkili miktar" bir memeliye, tercihen bir insana uygulandığında, aşağıda tanımlandığı gibi, memelide, tercihen bir insanda kanser 25 tedavisini gerçekleştirmek için yeterli olan buluşa ait bir bileşik miktarına karşılık gelir. "Terapötik olarak etkili bir miktar" teşkil eden bir buluşun bileşiğinin miktarı, bileşiğe, duruma ve ciddiyetine, uygulama şekline ve tedavi edilecek memelinin yaşına bağlı olarak değişecektir ancak rutin olarak, 30 teknikte uzman olan biri tarafından kendi bilgisine ve bu açıklamaya ilişkin olarak belirlenebilir.

Burada kullanıldığı gibi "tedavi etme" veya "tedavi", ilgilenilen hastalık veya durumu olan bir memelideki, tercihen bir insandaki hastalık veya ilgi durumunun tedavisini kapsar ve 35 şunları içerir:

- (i) hastalığın veya durumun bir memelide, özellikle de böyle bir memelinin, hastalığa yatkın olduğu, ancak henüz buna sahip olduğu teşhis edilmediği bir memelide, meydana gelmesini önlemek;
- 5 (ii) hastalık veya durumun inhibe edilmesi, yani gelişiminin durdurulması;
- (iii) hastalığın veya durumun hafifletilmesi, yani hastalığın veya durumun gerilemesine neden olmak; veya
- 10 (iv) hastalık veya rahatsızlıktan kaynaklanan semptomları hafifletmek, yani altta yatan hastalığa veya rahatsızlığa değinmeden ağrıyı hafifletmek. Burada kullanıldığı haliyle, "hastalık" ve "durum" terimleri birbirinin yerine kullanılabilir veya belirli bir hastalığın veya durumun bilinen bir nedensel ajanı olmayabilmesi nedeniyle farklı
- 15 olabilir (bu nedenle etiyoloji henüz işlenmemiştir) ve bu nedenle henüz bir hastalık olarak tanınmamaktadır, ancak yalnızca istenmeyen bir durum ya da sendrom olarak tanımlanmaktadır, ki burada klinisyenler tarafından az ya da çok spesifik semptomlar tanımlanmıştır.
- 20 Buluşun bileşikleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları veya tatomerleri bir veya daha fazla asimetrik merkez içerebilir ve böylece amino asitler için mutlak stereokimya açısından (R)- veya (S)- veya (D)- veya (L)- olarak tanımlanabilecek enantiyomerlere, diastereomerlere ve diğer
- 25 stereoizomerik formlara neden olabilir. . Mevcut buluş, olası tüm izomerlerin yanı sıra rasemik ve optik olarak saf formlarını içermesi amaçlanmaktadır. Optik olarak aktif (+) ve (-), (R)- ve (S)- veya (D)- ve (L)- izomerleri, kiral sentonlar veya kiral ayıraçlar kullanılarak hazırlanabilir veya konvansiyonel
- 30 teknikler, örneğin, kromatografi ve fraksiyonel kristalleştirme yoluyla çözülebilir. Bireysel enantiyomerlerin hazırlanması/izolasyonu için geleneksel teknikler, örneğin, kiral yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) kullanılarak rasematın (veya bir tuzun veya türevin rasematının) uygun bir

optik olarak saf prekürsör veya çözünürlüğünden kiral sentezini kapsar. Burada tarif edilen bileşikler, olefinik çift bağlar veya diğer geometrik asimetri merkezleri içerdiğinde ve aksi belirtilmedikçe, bileşiklerin hem E hem de Z geometrik izomerleri içermesi amaçlanmaktadır. Aynı şekilde, tüm totomerik formların da dahil edilmesi amaçlanmıştır.

"Stereoizomer", aynı bağlarla bağlı aynı atomlardan oluşan, ancak değiştirilebilir olmayan farklı üç boyutlu yapılara sahip olan bileşikleri ifade eder. Mevcut buluş çeşitli stereoizomerleri ve bunların karışımlarını tasarlamakta ve molekülleri birbirinin üst üste gelmeyen ayna görüntüleri olan iki stereoizomeri ifade eden "enantiyomerleri" kapsamaktadır.

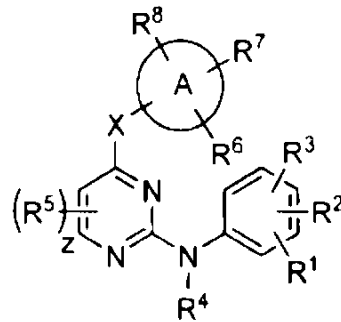
Bir "totomer", bir molekülün bir atomundan aynı molekülün başka bir atomuna bir proton kaymasına, örneğin bir ketonun bir proton kayması yoluyla bir enole dönüştürülmesine karşılık gelir. Mevcut buluş, adı geçen bileşiklerin totomerlerini içerir.

Bir "kemoterapötik ajan", kanser hücrelerinin büyümesini yok eden, durduran veya yavaşlatan bir kimyasaldır.

II. Bileşikler

Yukarıda belirtildiği gibi, mevcut buluş istem 1 'in bileşiklerine yöneliktir.

Bu spesifikasyon ayrıca ALK2 ve / veya JAK2 kinaz inhibitörleri olarak aktiviteye sahip bileşikleri, aşağıdaki yapıya sahip bileşikleri (I):



(I)

veya bunun bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, tatomeri veya ön ilacını açıklamakta olup, burada

A, 6 üyeli bir aromatik halkayı veya 5 veya 6 üyeli bir heteroaril halkasını temsil eder;

- 5 X, -NH-, -O-, -S(O)_m-, -CH₂-, -CHOH- or -C(=O)-'dir.
R¹, H, halo, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil, -OCH₂CH₂R⁹, - (CH₂)_nNR^aR^b veya -CONR^aR^b'dur;
- 10 R², halo, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil, -OCH₂CH₂R⁹, - (CH₂)_nNR^aR^b, veya -CONR^aR^b'dir;
- R³ halo, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil, -OCH₂CH₂R⁹, - (CH₂)_nNR^aR^b, -CONR^aR^b ve -
- 15 NHCHR^aR^b'dir;
- R⁴, H veya C₁-C₆ alkil'dir;
- R⁵, her seferinde bağımsız olarak H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkil, -CN, C₁-C₆ nitrililalkil veya C₃-C₆ nitril sikloalkildir;
- 20 R⁶ ve R⁷'nin her biri bağımsız bir şekilde H, halo, hidroksil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkoksi, C₁-C₆ nitrililalkil, C₃-C₆ nitrililsikloalkil, C₃-C₆ nitrililsikloalkil veya - (CH₂)_nNR^aR^b'dir;
- R⁸ is H, halo, hidroksil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkoksi, C₁-C₆ nitrilalkil, C₃-C₆ nitrilisikloalkil, C₃-C₆ nitrilisikloalkilalkil, - (CH₂)_nNR^aR^b, aril veya
- 25 heteroaril'dir.
- R⁹ is-H, -F, -Cl, C₁-C₄ alkil, C₂-C₃alkenil, C₂-C₃alkinil, C₃-C₄ sikloalkil, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)_mCH₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₃,
- 30 -CH₂S(O)_mCH₃, -CN, -CHCH₃CN, -C(CH₃)₂CN veya



R^a ve R^b'nin her biri bağımsız bir şekilde -H, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil veya R_a ve R_b, eklendikleri azot veya karbon

atomuyla birlikte isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir 5 veya 6 üyeli doymuş bir karbosiklik veya heterosiklik halka oluşturur;

m, 0, 1 veya 2'dir; ve n, 0, 1,2 veya 3'tür.

- 5 Bileşik (I) 'in bazı uygulamalarında, R⁵, H değildir veya X, NH ve R¹, R² veya R³'ten biri 4-metil piperazin-1-il olduğunda R⁶ veya R⁷, -CH₂CN değildir ve R¹, R² veya R³'ün bir diğeri F'dir. Bileşik (I) 'in diğeri uygulamalarında:

- 10 R⁵, H değildir veya X, NH olduğunda R⁶, R⁷ veya R⁸'den hiçbir -CH₂CN'dir, A, 6 üyeli aromatik bir halkadır ve R¹, R² veya R³'ten biri 4-metilpiperazin-1-il'dir ve R¹, R² veya R³'ün bir diğeri F veya CF₃'tür; ve

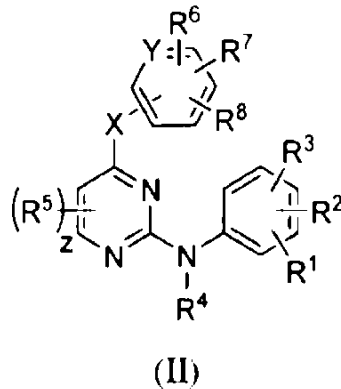
C₁-C₆ alkoksi, heterosiklik ile ikame edilmez.

- 15 Yine daha fazla uygulamada, z 1'dir ve R⁵ H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkoksi veya -CN'dir.

Bu bağlamda, yukarıdaki hükümlerden bir veya daha fazlasını içeren düzenlemelerin, PCT Yayın No. WO 2008/106635'de açıklanan spesifik bileşikleri içermediği anlaşılmaktadır.

- 20 Bileşik (I) 'in başka uygulamalarında, R⁸ piridil, pirolil ve tiazolil arasından seçilen bir heteroarildir.

Mevcut tarifnamede ayrıca aşağıdaki yapıya (II) sahip bir bileşik açıklanmakta olup:



burada:

X -NH-'dir;

Y ifadesi N veya CH'dir,

R^{1'}, H, halojen veya C₁-C₆ alkoksidir;

5 R², halo veya C₁-C₆ alkoksi'dir;

R³ C₁-C₆ alkoksi veya -NHCHR^aR^b'dir;

R⁴, H'dir;

R⁵, her seferinde bağımsız olarak H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, -CN veya C₁-C₆ nitrililalkildir;

10 R⁶ ve R⁷ her seferinde bağımsız olarak H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ nitrilalkil, C₃-C₆ nitrilsikloalkil'dir;

R⁸ H veya heteroaril'dir; ve

Z 0, 1, veya 2'dir.

Yapı (II) bileşiğinin bazı uygulamalarında, R⁶, H, C₁-C₆ alkil, 15 C₁-C₆ nitrililalkil, C₃-C₆ nitrilil-sikloalkildir ve R⁷, H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ nitrilil alkil veya C₃-C₆ nitrililsikloalkildir.

Yapı (II) bileşiğinin bazı uygulamalarında, R⁵, H, halo, C₁-C₆ 20 alkil, C₁-C₆ alkoksi veya -CN'dir. Bu uygulamaların bazılarında z, 0'dır.

Bazı uygulamalarda R⁸, piridinil, pirolil ve tiazolilden seçilen bir heteroarildir.

Yukarıdakilerin başka uygulamalarında, X, -NH-'dir. Daha fazla uygulamada, Y CH'dir. Bazı başka uygulamalarda, Y N'dir.

25 Yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinin başka düzenlemelerinde, R¹ H'dir. Bazı farklı uygulamalarda R¹ C₁-C₆ alkoksidir. Diğer uygulamalarda, R¹, metoksi'dir.

Bazı diğer uygulamalarda, R¹ ve R² 'nin her biri C₁-C₆ alkoksidir. Örneğin, bazı uygulamalarda, R¹ ve R² 'nin her biri metoksidir.

30 Bazı diğer uygulamalarda, R¹, R² ve R³'ün her biri C₁-C₆ alkoksidir. Örneğin, bazı uygulamalarda, R¹, R² ve R³'ün her biri metoksidir.

Yine de yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinden herhangi birinin diğer düzenlemelerinde, R² bir halodur. Örneğin, bazı

düzenlemelerde, R^2 F veya Cl'dir. Diğer uygulamalarda, R^2 , C_1-C_6 alkil'dir. Örneğin, bazı uygulamalarda R^2 metoksidir.

Yukarıdaki yapı (I) veya (II) bileşiklerinin daha fazla uygulamasında, R^3 , $-NHCHR^aR^b$ 'dir ve R^a ve R^b , bir heterosiklik

- 5 halka oluşturmak için birleşir. Bazı uygulamalarda, heterosiklik halka, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş bir piperazinil halkasıdır. Örneğin, bazı uygulamalarda, ikame edilmiş piperizinil halkası, bir N-ikame edilmiş piperizinil halkasıdır ve ikame edilmiş, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 karboksialkilkarbonil ve C_1-
10 C_6 hidroksialkil arasından seçilir. Bazı uygulamalarda, R^3 'ün ikame edilmemiş piperazin-1-il olduğu bileşikler hariç tutulur. Daha fazla uygulamada, R^3 $-NHCHR^aR^b$ 'dir ve R^a ve R^b bir heterosiklik halka oluşturmak üzere birleşir ve bir veya daha fazla R^1 ve R^2 C_1-C_6 alkoksidir. Örneğin bazı uygulamalarda, R^3 ,
15 piperazinildir ve R^3 , C_1-C_6 alkoksi, örneğin metoksidir. Belirli uygulamalarda, piperazinil, N-metil piperazinildir. Yukarıdakilerin başka uygulamalarında R^2 , H'yi ifade eder.

- Yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinden herhangi birinin başka düzenlemelerinde, R^3 , C_1-C_6 alkoksidir. Örneğin, bazı
20 uygulamalarda R^3 metoksidir.

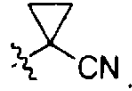
Yukarıdaki bileşiklerin herhangi birinin başka uygulamalarında, bileşik aşağıdaki yapılardan birine sahiptir:

klorodur.

Yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinin diğer uygulamalarında, R^6 veya R^7 'den en az biri C_1-C_6 alkildir. Örneğin, bazı uygulamalarda, C_1-C_6 alkil metildir.

- 5 Yine de yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinin başka uygulamalarında, R^6 ve R^7 'den biri C_1-C_6 nitrililalkildir. Örneğin, bazı uygulamalarda, C_1-C_6 nitrililhalkil $-CH_2CN$ 'dir. Bu uygulamaların bazılarında R^3 , piperazinildir. Başka uygulamalarda, R^2 kloro veya floro gibi bir halodur ve R^1 H'dir.
- 10 Yine bu düzenlemelerden başka, R^3 , piperazinildir, R^2 , metoksi gibi C_1-C_6 alkoksi ve R^1 , H'dir.

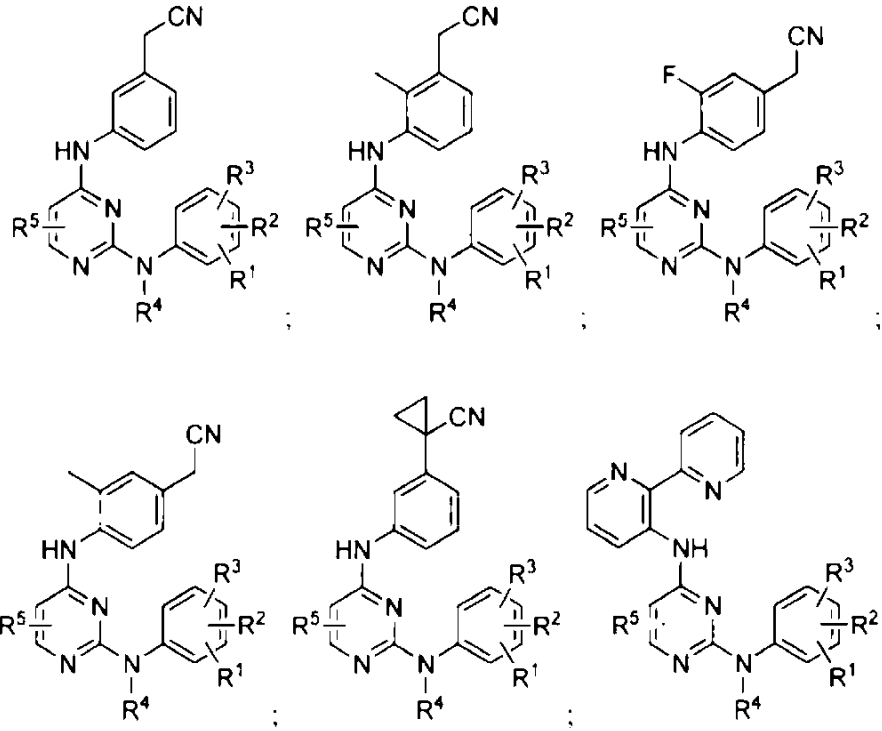
Yukarıdaki (I) veya (II) yapı bileşiklerinin başka düzenlemelerinde, R^6 veya R^7 C_3-C_6 nitrililsikloalkidir. Örneğin, bazı uygulamalarda, C_3-C_6 nitrililsikloalkil aşağıdaki şekilde ifade edilir:

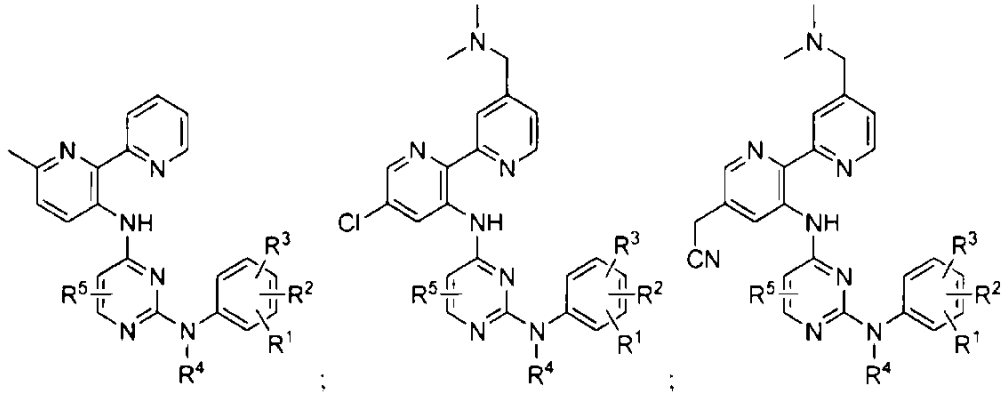


- Diğer bazı uygulamalarda, A fenildir, R^6 C_3-C_6 nitrililsikloalkidir ve R^2 C_1-C_6 alkoksidir. Yukarıdakilerin başka uygulamalarında, R^3 piperazinil ve R^1 H'dir.
- 20 Diğer bazı uygulamalarda, A fenildir, R^6 C_3-C_6 nitrililsikloalkidir ve R^2 floro veya kloro gibi halodur. Yukarıdakilerin başka uygulamalarında, R^3 piperazinil ve R^1 H'dir.
- 25 Diğer bazı uygulamalarda, A fenildir, R^6 C_3-C_6 nitrililsikloalkidir ve R^2 metoksi gibi C_1-C_6 alkoksidir. Yukarıdakilerin başka uygulamalarında, R^3 ve R^1 'in her biri metoksi gibi C_1-C_6 alkoksidir.
- 30 Bazı uygulamalarda, R^8 , H'dir. Diğer uygulamalarda, R^8 , heteroarildir. Örneğin, bazı uygulamalarda, heteroaril ornatılmış veya ornatılmamış piridinildir. Bu uygulamaların bazılarında A, piridinil gibi heteroarildir. Diğer düzeneklerde bile, A, piridinil, R^8 , piridinildir ve örneğin R^1 , R^2 veya R^3 'ün

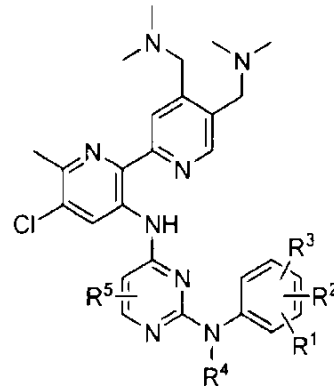
her birinin bir veya daha fazlası, metoksi gibi C₁-C₆ alkalkoksidir.

Yukarıdakilerin çeşitli uygulamalarında, bileşik aşağıdaki yapılardan birine sahiptir:





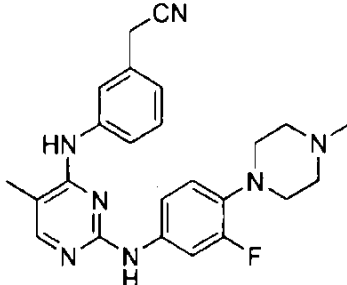
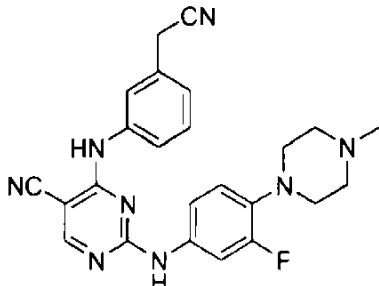
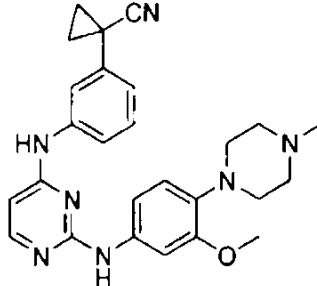
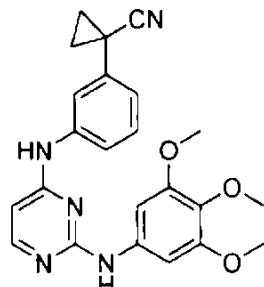
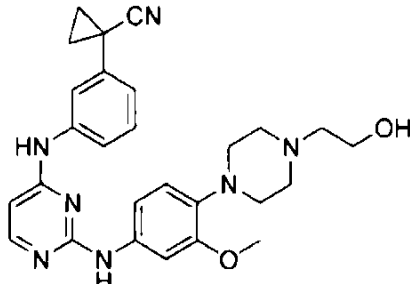
veya



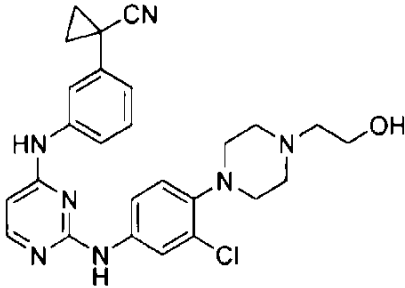
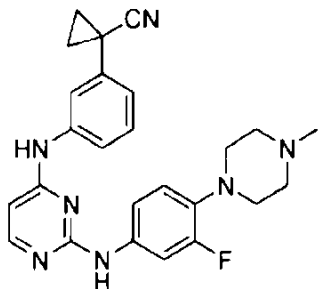
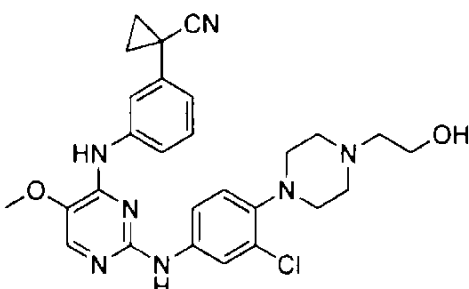
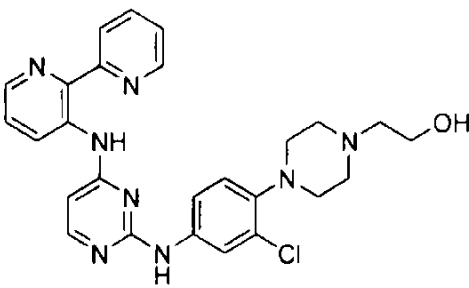
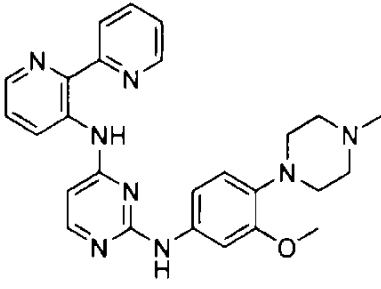
Diğer belirli uygulamalarda, bileşik Tablo 1'deki bir
5 bileşikten seçilir. Tablo 1'deki bileşikler 11, 12, 15 ve 17
bu buluşun kapsamına girer. Kalan yapılar referans
örnekleridir.

Tablo 1			
Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
1		+	+

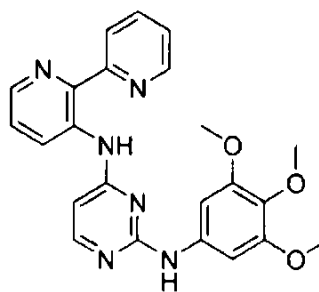
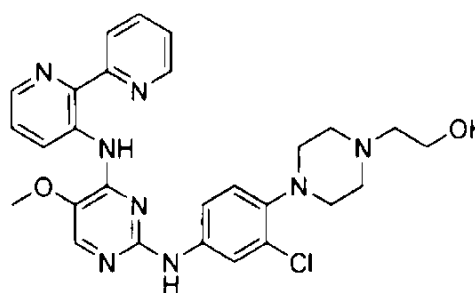
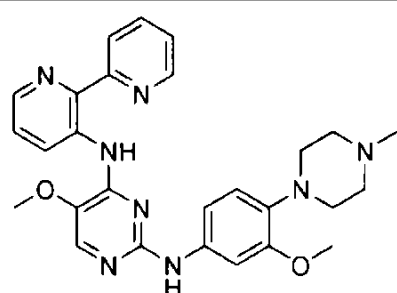
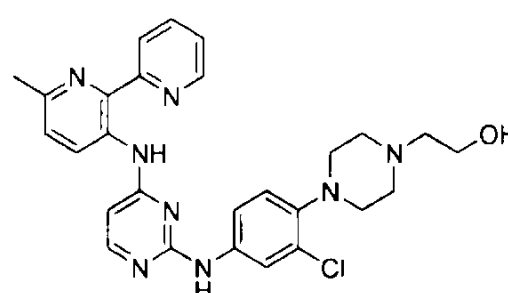
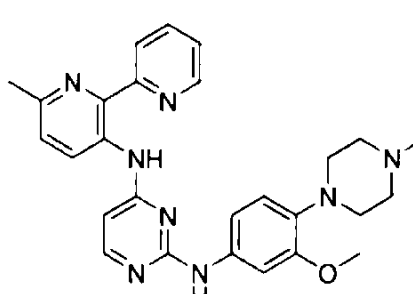
(devamı)

Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
2		+	+
3		+	+
4		+++	++
5		+++	+
6		N/D	N/D

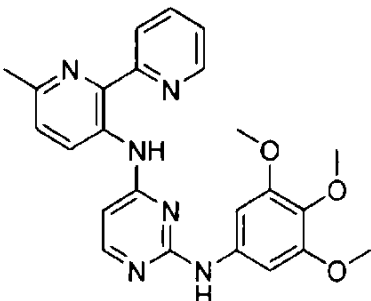
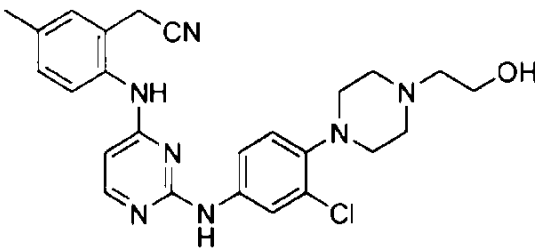
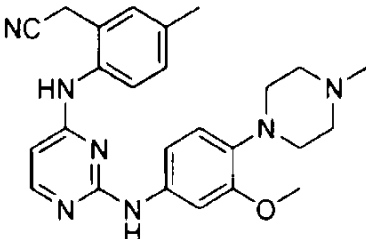
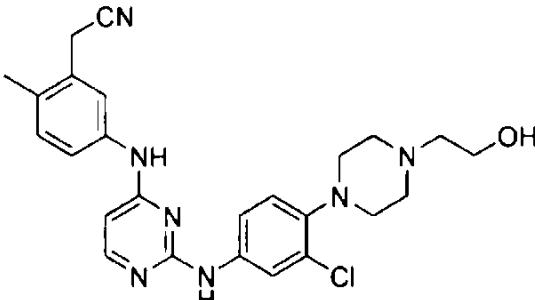
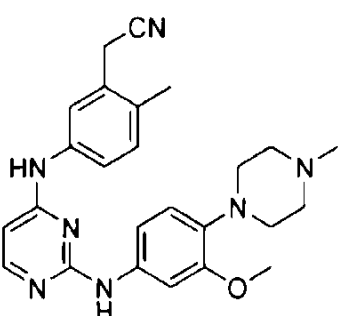
(devamı)

Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
7		+++	++
8		+++	++
9		++	+
10		++	++
11		+	+++

(devamı)

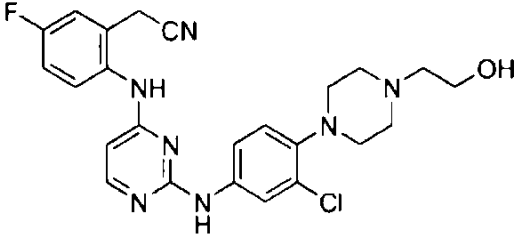
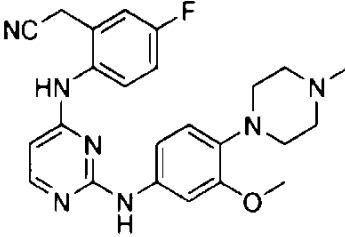
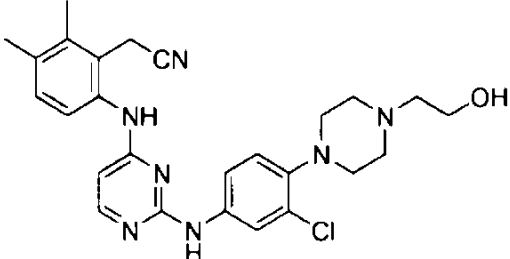
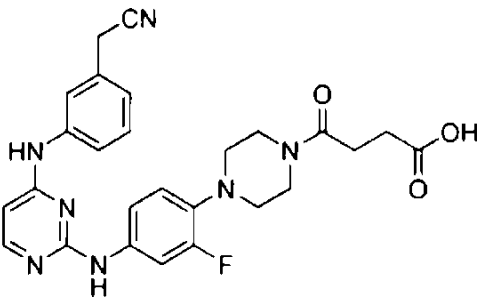
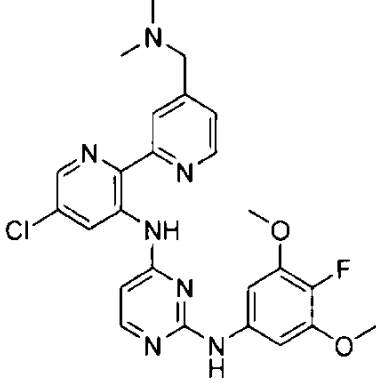
Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
12		+	+++
13		+	+
14		++	+
15		+	++
16		+	++

(devamı)

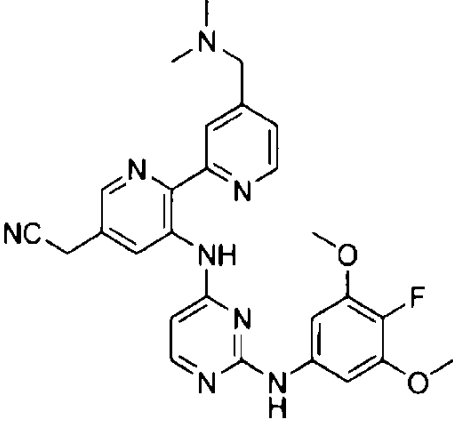
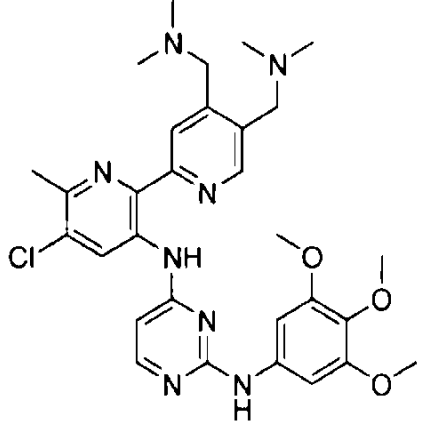
Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
17		+	++
18		++	++
19		++	++
20		+++	++
21		+++	++

(devamı)

Örnek Bileşikler

No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
22		++	++
23		N/D	N/D
24		N/D	N/D
25		N/D	N/D
26		N/D	N/D

(devamı)

Örnek Bileşikler			
No.	Yapı	Aktivite*	
		JAK2	ALK2
27		N/D	N/D
28		N/D	N/D

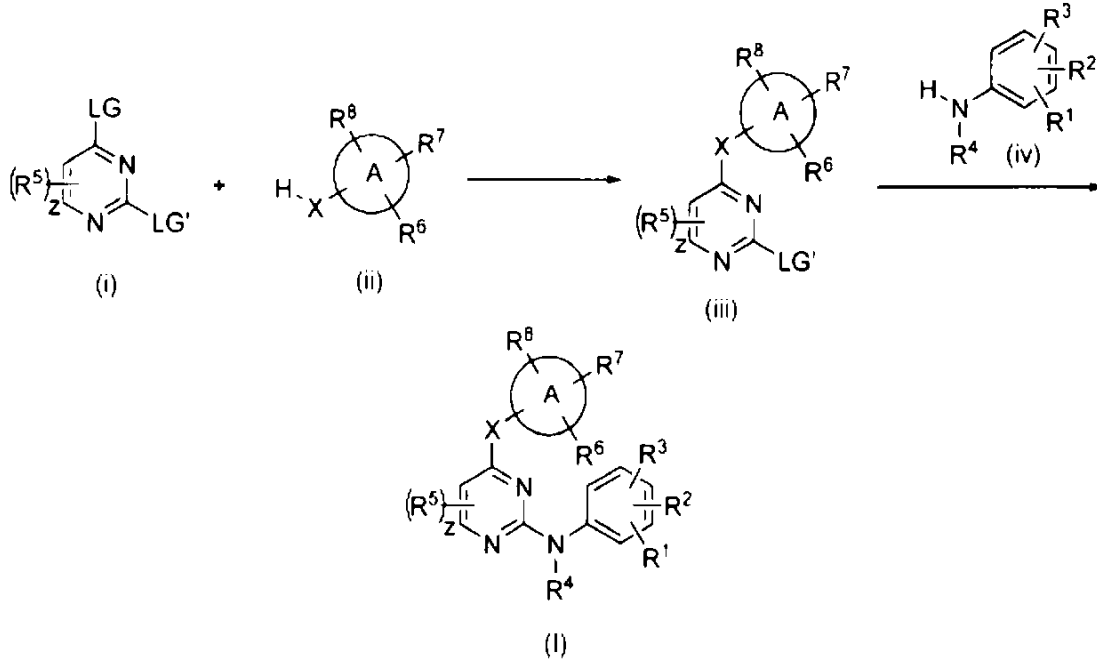
*NM cinsinden IC₅₀, burada: -1,000 nM den daha büyüktür; ++1,000 nM ile 10 nM dir; ve +++10 nM den azdır

Yukarıda belirtilen yapı (I) bileşiklerinin herhangi bir uygulamasının ve yukarıda belirtilen (I) ve (II) yapı bileşiklerinde belirtilen (örneğin, R¹-R⁹) spesifik ikame edicilerden herhangi birinin yukarıda spesifik olarak belirtilmemiş olan spesifikasyonların uygulamalarını oluşturmak için, bağımsız bir şekilde diğer düzenlemeler ve/veya yapı (I) ve (II) bileşiklerinin ikame edicileri ile birleştirilebileceği anlaşılmalıdır. Ek olarak, belirli bir düzenlemede ve / veya istemdeki herhangi bir R grubu için bir ikame listesi listelenmesi durumunda, her bir ikame edicinin, özel yapılanma ve/veya istemden silinebileceği ve kalan ikame listesinin, tarifname kapsamında olduğu düşünüleceği anlaşılmaktadır. Mevcut tarifnamede, tasvir edilen formüllerin ikame edicileri ve/veya

değişkenlerinin kombinasyonlarına yalnızca bu katkıların kararlı bileşiklerle sonuçlanması halinde izin verilebileceği anlaşılmalıdır.

- 5 Mevcut buluşa ait bileşikler, aşağıdaki Örneklerde spesifik olarak tarif edilen metotlar dahil olmak üzere teknikte bilinen herhangi bir sayıda metoda göre hazırlanabilir. Aşağıdaki Genel Reaksiyon Şeması I, istem 1'de tanımlandığı gibi bu buluşun bileşiklerini yapma yöntemini, yani yapı (I) ile kaplanan bileşimleri gösterir, burada R¹-R⁸, A ve X yukarıda tanımlandığı
- 10 gibidir ve LG ve LG' bağımsız olarak çıkan gruplardır.

GENEL REAKSİYON ŞEMASI I



Genel Reaksiyon Şeması I'e istinaden, (i), (ii) ve (iv) yapılarına ait bileşikler, teknikte bilinen (örneğin Örneklerde örneklendiği gibi) veya ticari kaynaklardan satın alınan yöntemlere göre hazırlanabilir. (i) 'nin (ii)' nin uygun koşullar altında (örneğin bir baz varlığında) reaksiyonu, (iii) yapısının bileşikleri ile sonuçlanır. (iii) 'nin (iv) ile uygun koşullar altında (örn., Bir baz varlığında) daha fazla reaksiyona sokulması, yapı (I)' e ait bileşikler üretir. İlgili alanın uzmanlarının bu bileşikleri benzer yöntemlerle veya ilgili alanın uzmanlarınca bilinen diğer yöntemlerin birleştirilmesi yoluyla üretebileceği anlaşılmalıdır. Ayrıca, ilgili alanın uzmanlarının, aşağıda spesifik olarak açıklanmayan diğer yapı (I) bileşiklerini, uygun başlangıç bileşenlerini kullanarak ve gerektiğinde sentez parametrelerini değiştirerek aşağıda tarif edilene benzer bir şekilde üretebileceği anlaşılmalıdır. Genel olarak, başlangıç bileşenleri, Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, ve Fluorochem ABD, ve benzeri gibi kaynaklardan temin edilebilir veya teknikte yetkin olanlarca bilinen kaynaklara göre sentezlenebilir (bakınız, örneğin, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5'inci baskı (Wiley, December 2000)) veya burada tarif edilen şekilde hazırlanabilir.

Teknikte uzman kişiler tarafından, Genel Reaksiyon Şeması I'de gösterilen adımların sırasının (diğer modifikasyonların) yapı (I) 'e ait bileşiklere ulaşmak için yapılabileceği takdir edilecektir. Ayrıca teknikte uzman kişiler tarafından, burada tarif edilen işlemde fonksiyonel ara bileşik gruplarının uygun koruyucu gruplar tarafından korunması gerekebileceği takdir edilecektir. Bu gibi fonksiyonel gruplar arasında hidroksi, amino, merkaptto ve karboksilik asit bulunur. Hidroksi için uygun koruyucu gruplar arasında trialkilsilil veya diaril alkil silil (örneğin, *t*-butildimetilsilil, *i*-butil-fenililsilil veya trimetilsilil), tetrahidro piranil ve benzil bulunur. Amino, amidino ve guanidino için uygun koruyucu gruplar arasında *t*-

bütoksi karbonil ve benziloksi karbonil bulunur. Merkapto için uygun koruyucu gruplar arasında $-C(O)-R''$ (burada R'' alkil, aril veya aril alkildir), p-metoksibenzil ve tritil bulunur. Karboksilik asit için uygun koruyucu gruplar, alkil, aril veya aril alkil esterleri içerir. Koruyucu gruplar, teknikte uzman kişilerce bilinen ve burada tarif edilen standart tekniklere uygun olarak eklenebilir veya çıkarılabilir. Koruyucu grupların kullanımı Green, T.W. ve P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3. baskı, Wiley'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Teknikte uzman bir kişinin takdir edeceği gibi, koruyucu grup ayrıca bir Wang reçinesi, Rink reçinesi veya 2-klorotritil-klorür reçinesi gibi bir polimer reçinesi olabilir.

Aynı zamanda teknikte uzman kişiler tarafından da takdir edileceği gibi, bu buluşa ait bileşiklerin bu tür korunmuş türevleri, bunun gibi farmakolojik aktiviteye sahip olmayabilir, ancak bir memeliye uygulanabilir ve daha sonra farmakolojik açıdan aktif olan buluşa ait bileşikler oluşturmak için vücutta metabolize edilebilirler. Dolayısıyla bu türevler "ön ilaçlar" olarak tanımlanabilir.

Ayrıca, serbest baz veya asit formunda bulunan tüm bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen metotlarla uygun inorganik veya organik baz veya asit ile muamele edilerek farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarına dönüştürülebilir. Buluşun bileşiklerinin tuzları, standart tekniklerle serbest bazlarına veya asit formlarına dönüştürülebilir.

III. Bileşimler ve Uygulama

Bu tarifnamede, bir yapı (I) veya (II) bileşiği veya bunun bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, totomeri veya ön ilacını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya eksipiyan içeren bir farmasötik bileşik açıklanmaktadır.

- Uygulama amaçları doğrultusunda, mevcut buluşa ait bileşikler, ham bir kimyasal olarak uygulanabilir veya farmasötik kompozisyonlar halinde formüle edilebilir. Bu buluşun farmasötik bileşimleri, istemlerde tanımlandığı gibi bir yapı (I) bileşiği
- 5 ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya eksipiyan içerir. Yapı (I) 'in bileşiği, bileşimde, belirli bir hastalığı veya ilgilenilen durumu tedavi etmek için etkili olan bir miktarda bulunur- yani, çeşitli kanserleri tedavi etmek için yeterli bir miktarda ve tercihen hasta için kabul edilebilir
- 10 toksisite ile. Yapı (I) bileşiklerinin JAK2 ve / veya ALK2 kinaz aktivitesi, örneğin aşağıdaki Örneklerde tarif edildiği gibi teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenebilir. Uygun konsantrasyonlar ve dozajlar ilgili alanın uzmanlarınca kolayca belirlenebilir.
- 15 Buluşun bileşiklerinin uygulanması veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının saf formda veya uygun bir farmasötik bileşim içinde uygulanması, benzer kullanımlara hizmet eden ajanların kabul gören uygulama modlarından herhangi biriyle gerçekleştirilebilir. Buluşun farmasötik bileşimleri,
- 20 buluşun bir bileşiğini uygun bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici veya eksipiyan ile birleştirerek hazırlanabilir ve tabletler, kapsüller, tozlar, granüller, merhemler, solüsyonlar, fitiller, enjeksiyonlar, inhalanlar, jeller, mikroküreler ve aerosoller gibi katı, yarı katı, sıvı
- 25 veya gaz halinde preparatlar şeklinde formüle edilebilir. Bu tip farmasötik bileşimlerin tipik uygulama yolları, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla oral, topikal, transdermal, inhalasyonel, parenteral, sublingual, bukkal, rektal, vajinal ve intranazal uygulama yollarını kapsar. Burada kullanıldığı gibi parenteral
- 30 terimi, deri altı enjeksiyonları, intravenöz, intramüsküler, intrasternal enjeksiyon veya infüzyon tekniklerini içerir. Buluşun farmasötik bileşimleri, bir bileşimin hastaya verilmesi üzerine burada ihtiva edilen etken maddelerin biyoyararlılığına imkan verecek şekilde formüle edilir. Bir bireye veya hastaya

uygulanacak bileşimler, bir veya daha fazla dozaj birimi formunda bulunur, örneğin bir tablet, bir tekli dozaj birimi olabilir ve buluşa ait aerosol formunda bir bileşiğin bir kabı çok sayıda dozaj birimi içerebilir. Bu tür dozaj formlarını

5 hazırlamanın gerçek metotları, bu konuda uzman kişilerce bilinir veya bellidir; örneğin, Remington: The Science and Practice of Pharmacy., 20. Baskı (Philadelphia Eczacılık ve Bilim Fakültesi, 2000). Uygulanacak bileşim, her halükarda, bu tarifnamenin öğretileri doğrultusunda ilgili bir hastalığın veya durumun

10 tedavisine yönelik olarak, buluşa ait bir bileşiğin ya da bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktarını içerecektir.

Buluşun bir farmasötik bileşimi bir katı veya sıvı formda olabilir. Bir yönüyle, taşıyıcı (lar) parçacık şeklindedir,

15 böylece bileşimler örneğin tablet veya toz formundadır. Taşıyıcı (lar), örneğin soluma uygulaması için faydalı olan bir oral şurup, enjekte edilebilir bir sıvı ya da bir aerosol olmak üzere, sıvı olabilir.

Oral uygulama için tasarlandığında farmasötik kompozisyon

20 tercihen, yarı katı, yarı sıvı, süspansiyon ve jel formlarının, burada katı veya sıvı olarak kabul edilen formlara dahil edildiği, katı veya sıvı formdadır.

Oral uygulama için katı bir bileşim olarak, farmasötik bileşim bir toz, granül, sıkıştırılmış tablet, hap, kapsül, sakız,

25 gofret veya benzeri bir formda formüle edilebilir. Böyle bir katı bileşim tipik olarak bir veya daha fazla inert seyreltici veya yenilebilir taşıyıcı içerecektir. Ek olarak, aşağıdakilerden biri veya daha fazlası mevcut olabilir: karboksimetilselüloz, etilselüloz, mikrokristalli selüloz,

30 sakız kitre veya jelatin gibi bağlayıcılar; nişasta, laktoz veya dekstrinler gibi yardımcı maddeler, aljinik asit, sodyum aljinat, Primogel ve mısır nişastası gibi parçalayıcı maddeler; magnezyum stearat veya Sterotex gibi kayganlaştırıcılar; kolloidal silikon dioksit gibi yapışmayı önleyici akışkanlığı

35 güçlendirici maddeler; sukroz veya sakarin gibi tatlandırıcı

ajanlar; nane, metil salisilat veya portakal aroması gibi bir aromalı madde; ve bir renklendirici madde. Farmasötik bileşim bir kapsül, örneğin bir jelatin kapsül şeklinde olduğunda, yukarıdaki tipteki malzemelere ek olarak, polietilen glikol veya yağ gibi bir sıvı taşıyıcı içerebilir.

5 Farmasötik bileşim sıvı, örneğin bir eliksir, şurup, çözelti, emülsiyon veya süspansiyon şeklinde olabilir. Sıvı, iki örnek olarak oral yoldan verilme veya enjeksiyon yoluyla verilme için olabilir. Oral uygulama için tasarlandığında tercih edilen

10 bileşim, mevcut bileşiklere ek olarak, bir veya daha fazla tatlandırıcı madde, koruyucular, boya / renklendirici ve lezzet arttırıcı içerir. Enjeksiyon yoluyla verilmesi amaçlanan bir bileşime bir veya daha fazla yüzey aktif madde, koruyucu, ıslatıcı madde, dağıtıcı madde, süspanse edici madde, tampon,

15 dengeleyici ve izotonik madde dahil edilebilir.

Buluşun sıvı farmasötik bileşimleri ister çözelti, ister süspansiyonlar, ister benzeri formda olsunlar, aşağıdaki adjuvanlardan birini veya daha fazlasını içerebilir: enjeksiyon için su, tuzlu su çözeltisi, tercihen fizyolojik tuzlu su, Ringer

20 çözeltisi, izotonik sodyum klorür, çözücü ya da süspanse edici ortam olarak işlev görebilecek sentetik mono ya da digliseritler gibi sabit yağlar, polietilen glikoller, gliserin, propilen glikol ya da diğer çözücüler gibi steril seyrelticiler; benzil alkol veya metil paraben gibi antibakteriyel maddeler; askorbik

25 asit veya sodyum bisülfid gibi antioksidanlar; etilendiamintetraasetik asit gibi şelatlama maddeleri; asetatlar, sitratlar veya fosfatlar gibi tamponlar ve sodyum klorür veya dekstroz gibi tonikliğin ayarlanması için maddeler. Parenteral preparasyon ampuller, tek kullanımlık şırıngalar veya

30 cam veya plastikten yapılmış çoklu doz tüpleri içine konulabilir. Fizyolojik salin tercih edilen bir adjuvandır. Enjekte edilebilir bir farmasötik bileşim tercihen sterildir. Parenteral veya oral yoldan verilmesi amaçlanan buluşun bir sıvı farmasötik bileşimi, uygun bir dozajın elde edilebileceği bir

35 miktarda buluşa ait bir bileşik içermelidir.

Buluşun farmasötik bileşimi topikal uygulamaya yönelik olabilir, bu durumda taşıyıcı uygun bir şekilde bir çözelti, emülsiyon, merhem veya jel bazı içerebilir. Örneğin baz, aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içerebilir: vazelin, lanolin, polietilen glikoller, balmumu, mineral yağ, su ve alkol gibi seyrelticiler ve emülsiyonlaştırıcılar ve stabilizatörler. Topikal uygulama için bir farmasötik bileşimde koyulaştırma maddeleri bulunabilir. Transdermal uygulama için tasarlandıysa, bileşim bir transdermal yama veya iyontoforez cihazı içerebilir.

5

10

Buluşun farmasötik bileşimi örneğin rektumda eritilecek ve ilacı serbest bırakacak bir fitil formunda rektal uygulama için tasarlanabilir. Rektal uygulama için bileşim, tahriş edici olmayan bir eksipiyan olarak yağlı bir baz içerebilir. Bu bazlar, sınırlama olmaksızın lanolin, kakao yağı ve polietilen glikol

15

içerir.

Buluşun farmasötik bileşimi, bir katı veya sıvı dozaj biriminin fiziksel şeklini değiştiren çeşitli malzemeler içerebilir. Örneğin, bileşim aktif bileşenlerin etrafında bir kaplama kabuğu oluşturan malzemeler içerebilir. Kaplama kabuğunu oluşturan

20

malzemeler tipik olarak etkisizdir ve örneğin şeker, küfelik ve diğer enterik kaplama ajanlarından seçilebilir. Alternatif olarak, aktif bileşenler bir jelatin kapsül içine yerleştirilebilir. Buluşun katı veya sıvı halde farmasötik bileşimi, buluşa ait bileşiğe bağlanan ve böylece bileşiğin

25

verilmesine yardımcı olan bir madde içerebilir. Bu kapasitede etki edebilecek uygun ajanlar arasında monoklonal veya poliklonal bir antikor, bir protein veya bir lipozom bulunur.

Buluşun farmasötik bileşimi, bir aerosol halinde uygulanabilen dozaj birimlerinden oluşabilir. Aerosol terimi, koloidal

30

nitelikte olanlardan basınçlı paketlerden oluşan sistemlere kadar çeşitli sistemleri belirtmek için kullanılır. Teslimat, sıvılaştırılmış ve sıkıştırılmış bir gaz veya aktif bileşenleri dağıtan uygun bir pompa sistemi ile olabilir. Buluşa ait bileşiklerin aerosolleri, aktif terkip maddelerini sunmak için

35

tek fazlı, iki fazlı veya üç fazlı sistemler halinde verilebilir.

Aerosolün verilmesi, birlikte bir kit oluşturabilen gerekli konteyner, aktivatörler, valfler ve alt konteynerleri içerir. Teknikte uzman bir kişi, aşırı deney olmadan, tercih edilen aerosollerini belirleyebilir.

5 Buluşun farmasötik bileşimleri, farmasötik alanında iyi bilinen metodolojiye göre hazırlanabilir. Örneğin enjeksiyon yoluyla uygulanması amaçlanan bir farmasötik bileşim, buluşa ait bir bileşiğin bir solüsyon oluşturmak üzere steril damıtık suyla birleştirilmesi yoluyla hazırlanabilir. Homojen bir solüsyonun
10 veya süspansiyonun oluşmasını kolaylaştırmak için bir yüzey aktif ilave edilebilir. Yüzey aktifler, buluşa ait bir bileşiğin sulu uygulama sisteminde çözünmesini veya homojen süspansiyonunu kolaylaştırmak üzere bileşiklerle kovalent olmayan şekilde etkileşime giren bileşiklerdir.

15 Buluşa ait bileşikler ya da bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları çeşitli faktörlere, örneğin kullanılan spesifik bileşiğin aktivitesi; bileşiğin metabolik stabilitesi ve etki süresi, hastanın yaşı, kilosu, genel sağlığı, cinsiyeti ve diyeti; uygulama modu ve zamanı; ekskresyon hızı; ilaç
20 kombinasyonu; belirli bozukluğun veya durumun ağırlığı ve tedavi gören bireye bağlı olarak değişkenlik gösterebilecek terapötik olarak etkili bir miktarda uygulanır.

Buluşa ait bileşikler veya bunların farmasötik açıdan kabul gören türevleri, bir veya daha fazla başka terapötik ajanın
25 uygulanmasından önce veya sonra aynı anda uygulanabilir. Bu tür bir kombinasyon terapisi, buluşa ait bir bileşik ve bir veya daha fazla ilave aktif ajan içeren tek bir farmasötik dozaj formülasyonunun uygulanmasının yanı sıra, buluşa ait bileşik ve her aktif ajanın kendi ayrı farmasötik dozaj formülasyonunda
30 uygulanmasını içerir. Örneğin, buluşa ait bir bileşik ve diğer aktif madde, hastaya bir tablet veya kapsül gibi tek bir oral dozaj bileşiminde veya ayrı oral dozaj formülasyonlarında uygulanan her bir maddeye birlikte uygulanabilir. Ayrı dozaj formülasyonlarının kullanıldığı yerlerde, buluşa ait bileşikler
35 ve bir veya daha fazla ilave aktif ajan, esasen aynı anda, yani

aynı anda veya ayrıca ayrı ayrı kademeli zamanlarda, yani sırayla uygulanabilir; kombinasyon tedavisinin tüm bu rejimleri içerdiği anlaşılmaktadır.

5 Buluşun yöntemlerinde kullanılan herhangi bir bileşik için, terapötik olarak etkili miktar veya doz başlangıçta hücre kültürü analizlerinden hesaplanabilir. Daha sonra dozaj, hayvan modellerinde kullanılmak üzere hücre kültüründe belirlendiği gibi IC50'yi içeren dolaşımdaki bir konsantrasyon aralığının elde edilmesi için formüle edilebilir (yani, protein kinaz 10 aktivitesinin yarı maksimum inhibisyonunu sağlayan test bileşiğinin konsantrasyonu). Böyle bir bilgi, insanlardaki yararlı dozların daha sonra doğru bir şekilde belirlenmesi için kullanılabilir.

Burada tarif edilen bileşiklerin toksisitesi ve terapötik 15 etkinliği, hücre kültürlerinde veya deney hayvanlarında standart farmasötik prosedürlerle, örn., Bir konu bileşiği için IC50 ve LD50 (her ikisi de burada tartışılmıştır) belirlenerek belirlenebilir. Bu hücre kültürü deneylerinden ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, insanlarda kullanım için 20 bir dozaj aralığının formüle edilmesinde kullanılabilir.

Dozaj, kullanılan dozaj formuna ve kullanılan uygulama yoluna bağlı olarak değişebilir. Kesin formülasyon, uygulama şekli ve dozaj, hastanın durumu göz önüne alınarak doktor tarafından seçilebilir. (Bakınız, örneğin, GOODMAN & GILMAN'S THE 25 PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Bölüm 3, 9. baskı. Editörler. Hardman, J., ve Limbard, L., McGraw-Hill, New York City, 1996, s.46.)

Doz miktarı ve aralığı, kinaz modüle edici etkileri korumak için yeterli olan aktif türlerin plazma seviyelerini sağlamak için 30 ayrı ayrı ayarlanabilir. Bu plazma seviyelerine minimum etkili konsantrasyonlar (MEC'ler) denir. MEC her bileşik için değişecektir, ancak in vitro verilerden tahmin edilebilir, örneğin bir kinazın %50-90'lık bir inhibisyonunu elde etmek için gereken konsantrasyon burada tarif edilen analizler kullanılarak 35 belirlenebilir. MEC'i sağlamak için gerekli dozlar, bireysel

özelliklere ve uygulama yoluna bağlıdır. Plazma konsantrasyonlarını belirlemek için HPLC tahlilleri veya biyo tahlilleri kullanılabilir.

5 Dozaj aralıklar ayrıca MEC değeri kullanılarak da belirlenebilir. Bileşikler, MEC'in üzerindeki plazma seviyelerini zamanın %10-90'ı, tercihen %30-90'ı ve en çok tercihen %50-90'ı tutan bir rejim kullanılarak uygulanmalıdır. Halihazırda, mevcut buluşun terapötik olarak etkili miktarı, günde yaklaşık 2.5 mg/m² ila 1500 mg/m² arasında değişebilir. Ek

10 açıklama miktarları, 0.2-1000 mg/qid, 2-500 mg/qid ve 20-250 mg/qid arasındadır.

Lokal uygulama veya selektif alım durumlarında, ilacın etkin lokal konsantrasyonu, plazma konsantrasyonu ile ilgili olmayabilir ve doğru dozaj miktarını ve aralığını belirlemek

15 için teknikte bilinen diğer prosedürler kullanılabilir.

Uygulanan bileşimin miktarı elbette tedavi edilen deneğe, durumun ciddiyetine, veriliş şekline, reçete yazan hekimin kararına, vb. bağlı olacaktır.

Arzu edildiği takdirde, bileşimler, aktif maddeyi içeren bir

20 veya daha fazla birim dozaj formu içerebilen FDA onaylı bir kit gibi bir paket veya dispenser cihazında sunulabilir. Paket, örneğin, bir kabarcıklı paket gibi metal veya plastik bir folyo içerebilir. Paket veya dağıtıcı cihaz, uygulama talimatlarını da beraberinde getirir. Paket veya dağıtıcı ayrıca, farmasötiklerin

25 üretimini, kullanımını veya satışını düzenleyen bir kamu kurumu tarafından öngörülen bir formda kap ile ilgili bileşimin formunun veya insan veya veterinerlik idaresinin onayını yansıtmakta olan bir bildirimle birlikte de verilebilir. Bu tür bir bildirim, örneğin, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından

30 reçeteli ilaçlar veya onaylanmış bir ürün eki için onaylanan etiketlerden olabilir. Uygun bir farmasötik taşıyıcı içinde formüle edilmiş bir buluşa ait bileşik içeren bileşimler de hazırlanabilir, uygun bir kaba yerleştirilebilir ve belirtilen bir durumun tedavisi için etiketlenir. Etiketle belirtilen

35 uygun koşullar arasında bir tümör tedavisi, anjiyogenezin

inhibisyonu, fibroz tedavisi ve diyabet yer alabilir.

IV. Tedavi yöntemleri

5 Bu tarifnamede, ihtiyacı olan bir memelide ALK2 kinaz veya JAK2 kinazın veya bunların kombinasyonlarının inhibe edilmesine yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, yöntem, memeliye, yukarıdaki bileşiklerin (yani, yapı (I) veya (II) 'nin bileşikleri) herhangi birinin etkili bir miktarının veya bileşiği içeren istemlerin farmasötik bir bileşiminin verilmesini içerir.

Belirli uygulamalarda, yöntem ALK2 Kinazının inhibe edilmesi içindir. Diğer uygulamalarda, yöntem JAK2 Kinazının inhibe edilmesi içindir.

15 Daha fazla uygulamada, inhibisyon kanserin tedavisine yöneliktir. Daha fazla uygulamada, inhibisyon, kronik hastalık anemisinin, kronik enflamasyon anemisinin, kanser anemisinin veya fibrodisplazi ossifikans progressiva tedavisi içindir.

Yukarıdaki yöntemin bazı uygulamalarında, kanser bir miyeloproliferatif hastalık, bir lenfoma veya katı bir tümördür.

20 Örneğin, bazı uygulamalarda, miyeloproliferatif hastalık miyelofibroz, polisitemi vera veya esansiyel trombositozdur. Diğer uygulamalarda, katı tümör bir meme, prostat veya pankreas tümörüdür.

25 Daha fazla uygulamada, kanser prostat, yumurtalık veya kafa ve boyun kanserleridir.

Buluş ayrıca, aşağıda tarif edildiği gibi (I) veya (II) yapı bileşiklerinin uygulanmasıyla çeşitli başka kanserlerin tedavi edilmesini sağlar.

30 Avantajlı olarak, mevcut bileşikler kanser semptomlarını tedavi etmek ve hafifletmek için yöntemlerde faydalıdır. Buna göre, bazı uygulamalarda, ihtiyacı olan bir kanser hastasına (yani, bir insan özne gibi, kanseri olduğu teşhis edilen bir özne) destekleyici bakım sağlamak için bir yöntem; bu yöntem, hastaya yukarıdaki bileşiklerin (yani, yapı (I) veya (II) 'nin

bileşikleri) herhangi birinin etkili bir miktarının veya bileşiği içeren istemlerin farmasötik bir kompozisyonunun verilmesini içerir.

Örneğin, bazı uygulamalarda, yöntem kansere bağlı anemi ve yorgunluğu tedavi etmek içindir.

- Yukarıda bahsedildiği gibi, buluşa ait bileşikler ve bileşimler, ALK2 ve / veya JAK2 protein kinazlarının aracılık ettiği geniş bir hastalık ve koşul yelpazesinde faydalı bulacaklardır. Bu hastalıklar, örnek olarak ve bunlarla sınırlı olmamak üzere,
- 10 hematolojik kanserler (örneğin akut miyelojenöz lösemi (AML) ve kronik miyelojenik lösemi (CML)) akciğer kanseri, NSCLC (küçük hücreli dışı akciğer kanseri), yulaf hücreli kanser, kemik kanseri, pankreas kanseri, cilt kanseri, dermatofibrosarkom protuberans, baş ve boyun kanseri, kutanöz veya göz içi melanomu,
- 15 uterin kanseri, yumurtalık kanseri, kollo-rektal kanser, anal bölge kanseri, mide kanseri, kolon kanseri, meme kanseri, jinekolojik tümörler (örneğin, uterus sarkomları, fallop tüplerinin karsinoması, endometriyum karsinoması, serviks karsinomu, vajina karsinoması veya vulva karsinoması), Hodgkin
- 20 Hastalığı, hepatoselüler kanser, yemek borusu kanseri, ince bağırsak kanseri, endokrin sistem kanseri (örneğin, tiroid, pankreas, paratiroid veya adrenal bez kanseri), yumuşak doku sarkomları, idrar yolu kanseri, penis kanseri, testis kanseri, prostat kanseri (özellikle hormon-refrakter), kronik veya akut
- 25 lösemi, çocukluk çağı katı tümörleri, hipereozinofili, lenfositik lenfomalar, mesane kanseri, böbrek veya üreter kanseri (örneğin, renal hücreli karsinom, renal pelvis karsinoması), pediatrik malignite, merkezi sinir sistemi neoplazmaları (örneğin, primer CNS lenfoması, spinal eksen
- 30 tümörleri, medulloblastom, beyin sapı gliomaları veya hipofiz adenomları), Barrett'in yemek borusu (malign öncesi sendrom), neoplastik deri hastalığı, sedef hastalığı, mikoz mantarları ve iyi huylu prostat hipertrofisi, diyabetik retinopati, retina iskemisi ve retina neovaskülerizasyonu, hepatik siroz,
- 35 anjiyogenez, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar,

otoimmün hastalık gibi immünolojik hastalıklar ve böbrek hastalığı gibi diyabetle ilgili hastalıklar gibi kanserleri içerebilir.

Bazı uygulamalarda, buluşa ait bileşikler ve bileşimler, 5 hematolojik maligniteler gibi kanserlerin tedavisi için yöntemlerde kullanılabilir. Örneğin, bazı uygulamalarda, buluşa ait bileşikler ve bileşimler, akut miyeloid löseminin (AML) tedavisine yönelik yöntemlerde kullanılabilir. Diğer yöntemler arasında mesane kanseri tedavisi veya prostat kanseri tedavisi 10 bulunur.

Buluşa ait bileşikler (yani, istem 1 ile kapsanan yapı (I) bileşikleri), bir veya daha fazla başka kemoterapötik ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Buluş konusu bileşiklerin dozajı, herhangi bir ilaç-ilaç reaksiyonu için ayarlanabilir. 15 Bir uygulamada, kemoterapötik ajan, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir: mitotik inhibitörler, alkilleyici ajanlar, anti-metabolitler, hücre döngüsü inhibitörleri, enzimler, CAMPTOSAR (irinotekan) gibi topoizomeraaz inhibitörleri, biyolojik cevap değiştiriciler, anti-hormonlar, MMP-2, MMP-9 ve 20 COX-2 inhibitörleri, anti-androjenler, platin koordinasyon kompleksleri (sisplatin vb.), hidroksiüre gibi ikame edilmiş üreler gibi antianjiyojenik maddeler; metilhidrazin türevleri, örneğin prokarbazin; adrenokortikal baskılayıcılar, örneğin mitotan, adrenokortikal steroidler (örneğin prednizon), 25 progestinler (örn., hidroksiprogesteron kaproat), östrojenler (örneğin, dietilstilbestrol) gibi aminoglutetimid, hormon ve hormon antagonistleri, tamoksifen, androjenler, örneğin testosteron propiyonat gibi anti-östrojenler ve anastrozol ve AROMASIN (exemestane) gibi aromataz inhibitörleri.

30 Yukarıdaki yöntemin, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir arada gerçekleştirilebileceği alkilleyici ajanların örnekleri aşağıdakilerdir: floroürasil (5-FU) tek başına veya lökovorin ile kombinasyon halinde; LIFT, kapesitabin, gemsitabin ve sitarabin, alkil sülfonatlar, örneğin busulfan (kronik 35 granülositik lösemi tedavisinde kullanılan), improsülfan ve

piposülfan gibi diğer pirimidin analogları; aziridinler, örneğin benzodepa, karbokon, meturedipa ve uredepa; etilenimin ve metilaminler, örneğin, altretamin, trietilenmelamin, trietilenfosforamid, trietilentiyofosfor amit ve trimetilolmelamin; ve nitrojen mustard, örneğin, klorambucil (kronik lenfositik lösemi, primer makroglobulinemi ve Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde kullanılır), siklofosfamid (Hodgkin hastalığı, multipl miyelom, nöroblastom, meme kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, Wilm'in tümörü ve rabdomyosarkom tedavisinde kullanılır), östramustin, ifosfamid, novembrichin, prednimustin ve urasil hardalı (primer trombositoz, Hodgkin olmayan lenfoma, Hodgkin hastalığı ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılır); ve triazinler, örneğin, dakarbazin (yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılır).

Yukarıdaki yöntemin birlikte kullanılabilecek antimetabolit kemoterapötik madde örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, folik asit analogları, örneğin metotreksat (akut lenfositik lösemi, koriokarsinom, mikoz fungusitleri, meme kanseri, baş ve boyun kanseri ve osteojenik sarkom tedavisinde kullanılır) ve pteropterin; ve akut granülositik, akut lenfositik ve kronik granülositik lösemilerin tedavisinde kullanılan merkaptopürin ve tiyoguanin gibi pürin analogları yer alır.

Yukarıdaki yöntemin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir arada gerçekleştirilebileceği doğal ürün bazlı kemoterapötik ajanların örnekleri arasında vinka alkaloidleri, örneğin vinblastin (meme ve testis kanseri tedavisinde kullanılır), vincristine ve vindesine; her ikisi de testis kanseri ve Kaposi sarkomasının tedavisinde yararlı olan etoposid ve teniposid gibi epipodofilotoksinler; antibiyotik kemoterapötik ajanlar, örneğin, dauno-rubisin, doksorubisin, epirubisin, mitomisin (mide, serviks, kolon, meme, mesane ve pankreas kanseri tedavisinde kullanılan), dactinomisin, temozolomid, plicamisin, bleomisin (cilt, yemek borusu ve genitoüriner sistem kanseri

tedavisinde kullanılır); ve L-asparaginaz gibi enzimatik kemoterapötik ajanlar yer alır.

Yararlı COX-II inhibitörlerinin örnekleri arasında, Vioxx, CELEBREX (selekoksib), valdekokib, parecoxib, rofecoxib ve Cox

5 189 bulunur.

Yararlı matris metaloproteinaz inhibitörlerinin örnekleri WO 96/33172 (24 Ekim 1997'de yayınlandı), WO 96/27583 (7 Mart 1996 tarihinde yayınlandı), Avrupa Patent Başvurusu No. 97304971.1 (8 Temmuz 1997'de dosyalandı), Avrupa Patent Başvurusu No.

10 99308617.2 (29 Ekim 1999'da dosyalandı), WO 98/07697 (yayın tarihi 26 Şubat 1998), WO 98/03516 (yayın tarihi 29 Ocak 1998), WO 98/34918 (yayın tarihi 13 Ağustos 1996), WO 98/34915 (yayın tarihi 13 Ağustos 1998), WO 98/33768 (yayın tarihi 6 Ağustos 1998), WO 98/30566 (yayın tarihi 16 Temmuz 1999), Avrupa Patent

15 Yayını 606,046 (yayın tarihi 13 Temmuz 1994), Avrupa Patent Yayını 931,788 (yayın tarihi 28 Temmuz 1999), WO 90/05719 (31 Mayıs 1990'da yayınlandı), WO 99/52910 (21 Ekim 1999'da yayınlandı), WO 99/52889 (21 Ekim 1999'da yayınlandı), WO 99/29667 (17 Haziran 1999'da yayınlandı), PCT Uluslararası

20 Başvuru No. PCT / IB98 / 01113 (21 Temmuz 1998'de dosyalandı), Avrupa Patent Başvurusu No. 99302232.1 (25 Mart 1999'da dosyalandı), Büyük Britanya patent başvurusu numarası 9912961.1 (3 Haziran 1999'da dosyalandı), ABD Patent No. 5,863,949 (26 Ocak 1999 tarihinde yayınlandı), ABD Patenti No. 5,861,510 (19

25 Ocak 1999'da yayınlandı) ve 780,386 sayılı Avrupa Patent Yayınında (25 Haziran 1997'de yayınlandı) tarif edilmiştir.

Tercih edilen MMP-2 ve MMP-9 inhibitörleri, MMP-1'i inhibe edici aktivitesi çok az olan veya hiç olmayanlardır. Daha çok tercih edilenler, diğer matris-metaloproteinazlara göre MMP-2 ve / veya

30 MMP-9'u seçici olarak inhibe edenlerdir (örneğin, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 ve MMP-13). Bu buluşta faydalı bazı spesifik MMP inhibitörleri örnekleri, AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 ve aşağıdakilerden seçilen bileşiklerdir: 3-[[4-(4-floro-fenoksi) -benzensülfonil]

35 -(1-hidroksikarbamoil-siklopentil) -ammo] -propiyonik asit; 3-

ekzo-3-[4-(4-floro-fenoksi)-benzensülfonilamino]-8-oksa-
bisiklo[3.2.1] oktan-3-karboksilik asit hidroksiamit; (2R, 3R)
1-[4-(2-kloro-4-floro-benziloksi)-benzensülfonil]-3-hidroksi-
3-metil-piperidin-2-karboksilik asit hidroksiamit; 4- [4- (4-
5 floro-fenoksi)-benzensülfonilamino]-tetrahidro-piran-4-
karboksilik asit hidroksiamit; 3-[[4- (4-floro-fenoksi) -
benzensülfonil]-(1-hidroksikarbamoil-siklobütil)-ammo]-
propiyonik asit; 4-[4-(4-kloro-fenoksi -benzensülfonilamino] -
tetrahidro-piran-4-karboksilik asit hidroksiamit; (R) 3- [4- (4-
10 kloro-fenoksi)-benzensülfonilamino]-tetrahidro-piran-3-
karboksilik asit hidroksiamit; (2R, 3R) 1- [4-(4-floro-2-metil-
benziloksi)-benzensülfonil]-3-hidroksi-3-metil-piperidin-2-
karboksilik asit hidroksiamit; 3-[[4-(4-floro-fetoksi)-
benzensülfonil]-(1-hidroksikarbamoil-1-metil-etil)-amino]-
15 propiyonik asit; 3-[[4- (4-floro-fenoksi)-benzensülfonil]-(4-
hidroksikarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-amino]-propiyonik asit;
3-ekzo-3- [4- (4-kloro-fenoksi) -benzensülfonilamino] -8-oksa-
bisiklo [3.2.1] oktan-3-karboksilik asit hidroksiamit; 3-endo-
3- [4- (4-floro-fenoksi) -benzensülfonilamino] -8-oksa-bisiklo
20 [3.2.1] oktan-3-karboksilik asit hidroksiamit;ve (R) 3- [4- (4-
floro-fenoksi) -benzensülfonilamino] -tetrahidro-furan-3-
karboksilik asit hidroksiamit; ve bu bileşiklerin farmasötik
olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları.

Diğer anti-anjiyojenez ajanları, diğer COX-II inhibitörleri ve
25 diğer MMP inhibitörleri de mevcut buluşta kullanılabilir.

Buluş niteliğindeki bir bileşik, EGFR antikorları, EGF
antikorları ve EGFR inhibitörleri gibi moleküller gibi EGFR
(epidermal büyüme faktörü reseptörü) tepkilerini inhibe edebilen
ajanlar gibi, VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü)
30 inhibitörleri ve organik moleküller gibi erbB2 reseptörü
inhibitörleri veya HERCEPTIN (Genentech, Inc., South San
Francisco, CA) gibi erbB2 reseptörüne bağlanan antikorlar gibi
sinyal iletim inhibitörleriyle de kullanılabilir. EGFR
inhibitörleri örneğin, WO 95/19970 (27 Temmuz 1995 tarihinde
35 yayınlandı), WO 98/14451 (9 Nisan 1998'de yayınlandı), WO

- 98/02434 (22 Ocak 1998'de yayınlandı), ve ABD Pat. 5,747,498 (5 Mayıs 1998 tarihinde yayınlanan)'de tarif edilmiştir ve bu maddeler burada tarif edildiği gibi bu buluşta kullanılabilir. EGFR inhibe edici ajanlar arasında monoklonal antikörler C225 ve
- 5 anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems, Inc., New York, NY), ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim) bileşikleri, MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, NJ) ve OLX-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ) ve EGF füzyon toksini (Seragen Inc., Hopkinton, MA) yer alır.
- 10 Bu ve diğer EGFR inhibe edici ajanlar, mevcut buluşta kullanılabilir. VEGF inhibitörleri, örneğin, SU-5416 ve SU-6668 (Sugen Inc., Güney San Francisco, CA) da buluşa ait bir bileşik ile birleştirilebilir. VEGF inhibitörleri, örneğin aşağıdakilerde tarif edilmiştir: WO 01/60814 A3 (23 Ağustos
- 15 2001'de yayınlandı), WO 99/24440 (20 Mayıs 1999'da yayınlandı), PCT Uluslararası Başvuru PCT / IB99 / 00797 (3 Mayıs 1999'da dosyalandı), WO 95/21613 (17 Ağustos 1995'te yayınlandı), WO 99/61422 (2 Aralık 1999'da yayınlandı), ABD Patenti No. 5,834,504 (10 Kasım 1998'de yayınlandı), WO 01/60814, WO
- 20 98/50356 (yayın tarihi 12 Kasım 1998), ABD Patenti No. 5,883,113 (16 Mart 1999 tarihinde yayınlanan), ABD Patenti No. 5,886,020 (23 Mart 1999 tarihinde yayınlanan), ABD Patenti No. 5,792,783 (11 Ağustos 1998 tarihinde yayınlandı), WO 99/10349 (4 Mart 1999 tarihinde yayınlandı), WO 97/32856 (yayın tarihi: 12 Eylül
- 25 1997), WO 97/22596 (yayın tarihi 26 Haziran 1997), WO 98/54093 (yayın tarihi 3 Aralık 1998), WO 98/02438 (22 Ocak 1998'de yayınlandı), WO 99/16755 (8 Nisan 1999'da yayınlandı) ve WO 98/02437 (22 Ocak 1998'de yayınlandı).
- Mevcut buluşta faydalı bazı spesifik VEGF inhibitörlerinin diğer
- 30 örnekleri arasında IM862 (Cytran Inc., Kirkland, WA); Genentech, Inc.'in anti-VEGF monoklonal antikoru; ve Ribozyme (Boulder, CO) ve Chiron'dan (Emeryville, CA) sentetik bir ribozim olan anjiyozim yer alır. Bu ve diğer VEGF inhibitörleri, mevcut buluşta burada tarif edildiği gibi kullanılabilir. GW-282974
- 35 (Glaxo Wellcome pic) ve monoklonal antikörler AR-209 (Aronex

Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, TX) ve 2B-1 (Chiron) gibi pErbB2 reseptör inhibitörleri, örneğin WO 98/02434 (22 Ocak 1998'de yayınlandı), WO 99/35146 (15 Temmuz 1999'da yayınlandı), WO 99/35132 (yayın tarihi 15 Temmuz 1999), WO 98/02437 (yayın tarihi 22 Ocak 1998), WO 97/13760 (yayın tarihi 17 Nisan 1997), WO 95/19970 (27 Temmuz 1995 tarihinde yayınlandı), 5,587,458 sayılı ABD Patenti (24 Aralık 1996 tarihinde yayınlandı) ve 5,877,305 sayılı ABD Patentinde (2 Mart 1999 tarihinde yayınlandı) belirtilenler gibi buluşa ait bir bileşik ile birleştirilebilir.

Mevcut buluşta faydalı olan ErbB2 reseptör inhibitörleri ayrıca ABD Patent No. 6,284,764'te (4 Eylül 2001'de yayınlandı) açıklanmaktadır. Yukarıda belirtilen PCT başvurularında tarif edilen erbB2 reseptörü inhibitör bileşikleri ve maddesi, ABD patentleri ve ABD geçici uygulamaları ile erbB2 reseptörünü inhibe eden diğer bileşikler ve maddeler, mevcut buluşa uygun olarak buluşa ait bir bileşik ile kullanılabilir.

Buluşa ait bir bileşik, kanser tedavisinde faydalı, CTLA4 (sitotoksik lenfosit antijen 4) antikorları gibi antitümör immün tepkilerini artırabilen ajanlar ve CTLA4'ü bloke edebilen diğer ajanlar; ve diğer farnesil protein transferaz inhibitörleri, örneğin 6,258,824 B1 sayılı ABD Patentinin "Arkaplan" bölümünde belirtilen referanslarda tarif edilen farnesil protein transferaz inhibitörleri gibi anti-proliferatif ajanlar dahil olmak üzere, başka ajanlarla da kullanılabilir.

Yukarıdaki yöntem ayrıca radyasyon terapisi ile kombinasyon halinde de gerçekleştirilebilir, burada radyasyon terapisi ile kombinasyon halinde bir buluş bileşiğinin miktarı yukarıdaki hastalıkların tedavisinde etkilidir.

Radyasyon terapisini uygulamaya yönelik teknikler teknikte bilinir ve bu teknikler burada tarif edilen kombinasyon terapisinde kullanılabilir. Buluşa ait bileşiğin, bu kombinasyon terapisinde uygulanması, burada tarif edildiği gibi belirlenebilir.

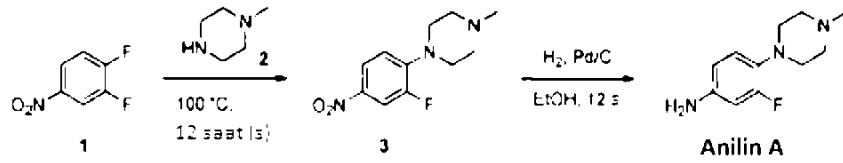
Aşağıdaki örnekler açıklama amacıyla verilmiştir ve

sınırlandırıcı değildir. Örnekler, buluşa göre, bileşikler 11, 12, 15 ve 17 ile ilgili olduğu sürecedir. Diğer tüm bileşikler, referans örneklerdir.

ÖRNEK 1

5 BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

2-(4-(4-amino-2-metoksifenil) piperazin-1-il) etanol (anilin A) hazırlanması



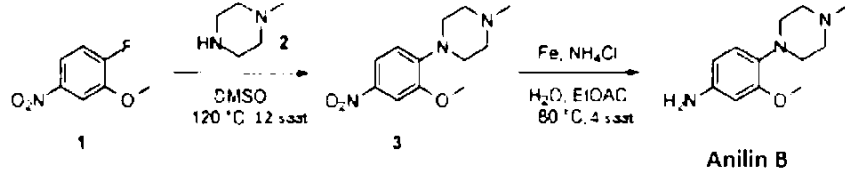
Şema 1

- 10 Şema 1 bileşik 1 (5.0 g, 31.4 mmol) ve şema 1 bileşik 2 (70 mL, 628.0 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 12 saat boyunca 100 °C'ye ısıtılmıştır. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (5x100 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, Na₂SO₄
- 15 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve sarı bir katı halinde şema 1 bileşik 3'ü (3.0 g, % 62 verim) verecek şekilde konsantre edildi; bu, bir daha arıtılmadan kullanıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 - 7.71 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=5.9, 3.9 Hz, 4H), 2.73 - 2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] =
- 20 240.15.

- Etanol (10 mL) Pd/C içindeki şema 1 bileşik 3'e (1.0 g, 4.18 mmol) (% 10, 200 mg) ilave edildi ve elde edilen karışım, H₂ atmosferi altında (balon basıncı) 12 saat karıştırıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra,
- 25 reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc (30 mL) ile yıkandı. Süzüntü, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek kahverengi bir yarı katı halinde anilin A (600 mg, %69 verim) elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.75 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 6.50-6.21 (m, 2H), 4.97 (s,

2H), 2.81 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.19 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 210.13.

3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilinin (anilin B) hazırlanması



5

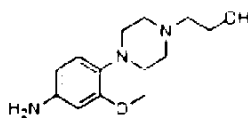
Şema 2

Kuru DMSO (5 mL) içerisinde şema 2 bileşik 1 (2.00 g, 11.68 mmol) ve şema 2 bileşik 2'nin (1.17 g, 11.68 mmol) bir karışımı, 12 saat boyunca 120 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (5 x 50 mL) ile özü çıkarıldı. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilerek şema 2 bileşik 3 (2.00 g, %69 verim) kahverengi bir katı halinde elde edildi; bu, bir daha arıtılmadan kullanıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 252.13. EtOAc / H₂O (20 mL, 1/1) içindeki bir ham şema 2 bileşik 3 (1.00 g, 3.98 mmol), Fe (0.89 g, 15.93 mmol) ve NH₄Cl (2.70 g, 39.80 mmol) karışımı, 4 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc (50 mL) ile yıkandı. Filtrat, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak bir tortu elde edildi; bu, nötr alümina (CH₂Cl₂/ MeOH 99/1 ile elüsyona giderek kademeli olarak 80/20'ye yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldığında, kahverengi bir katı halinde anilin B (0.70 g, %79 verim) verdi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.60 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.21

(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.78 (s, 4H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H). MS[ESI MH^+] = 222,16.

2-(4-(4-amino-2-metoksifenil) piperazin-1-il) etanol (anilin C)

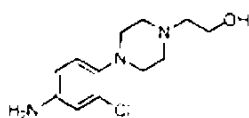
5 hazırlanışı:



Anilin C

Başlıktaki bileşik, ilk aşamada 2- (piperazin-1-il) etanol kullanılarak **anilin B** ile benzer şekilde sentezlendi. **Anilin C** kahverengi bir katı halinde elde edildi (5.0 g, 2 aşamada %34 verim). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 27.0$ Hz, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.54 (s, 6H). MS [ESI MH^+] = 252,17.

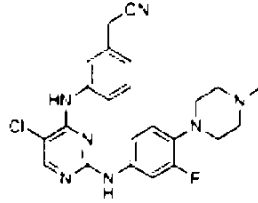
15 2-(4-(4-amino-2-metoksifenil) piperazin-1-il) etanolun (anilin D) hazırlanması:



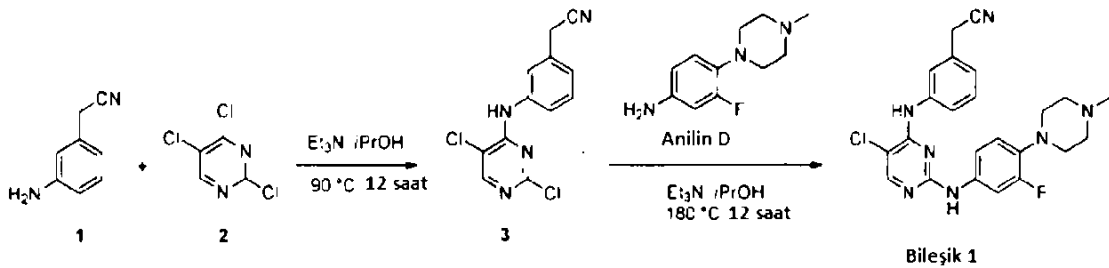
Anilin D

Başlıktaki bileşik, ilk aşamada 2-kloro-1-floro-4-nitrobenzen ve 2- (piperazin-1-il) etanol kullanılarak **anilin B** ile benzer şekilde sentezlendi. **Anilin D** kahverengi bir katı halinde elde edildi (1.5 g, 2 aşamada %51 verim). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.15 (d, $J = 46.2$ Hz, 10H). MS[ESI MH^+] = 256,12.

2-(3-((5-kloro-2-((3-floro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino) pirimidin-4-il) amino) fenil) asetonitril (Bileşik 1) hazırlanması



5 Başlıktaki bileşik, şema 3'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.



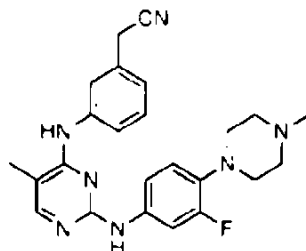
Şema 3

Et₃N (0.16 mL), şema 3 bileşik 1 (100 mg, 0.55 mmol) ve şema 3
10 bileşik 2 (76 mg, 0.57 mmol) / PrOH (4 mL) karışımına ilave edildi ve elde edilen karışım 12 saat 90 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, çözücü buharlaştırıldı ve tortu, silis üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı, şema 3 bileşik 3 (91 mg, %59 verim)
15 elde edildi.

/PrOH (5 mL) içindeki bir şema 3 bileşik 3 (50 mg, 0.179 mmol) ve **anilin A** (49 mg, 0.234 mmol) karışımına Et₃N (0.5 mL) eklenmiştir ve elde edilen karışım kapalı bir tüpte 12 saat 90 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini
20 gösterdikten sonra, çözücü buharlaştırıldı ve kalıntı, silis üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı, **Bileşik 1** elde edildi (63 mg, %77 verim). **MS** [ESI, (M-CH₃+H)⁺] = 438.16.

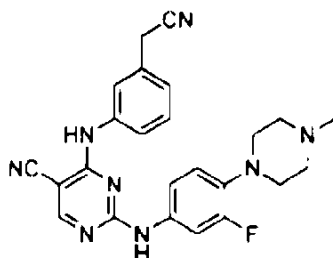
2-(3-((2-((3-floro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino)-5-

metilpirimidin-4-il) amino) fenil) asetonitrilin (Bileşik 2)
hazırlanması



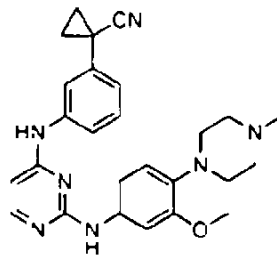
Başlıktaki bileşik, ilk birleştirme adımında 2,4-dikloro-5-metil
5 pirimidin kullanılarak **Bileşik 1** ile benzer şekilde sentezlendi.
Bileşik 2, beyaz bir katı halinde elde edildi (18 mg, 2 aşamada
%5 verim). **MS** [ESI, (M- CH₃+H)⁺] = 418.29.

4-((3-(siyanometil) fenil) amino)-2-((3-floro-4-(4-
metilpiperazin-1-il) fenil) amino) pirimidin-5-karbonitrilin
10 (Bileşik 3) hazırlanması

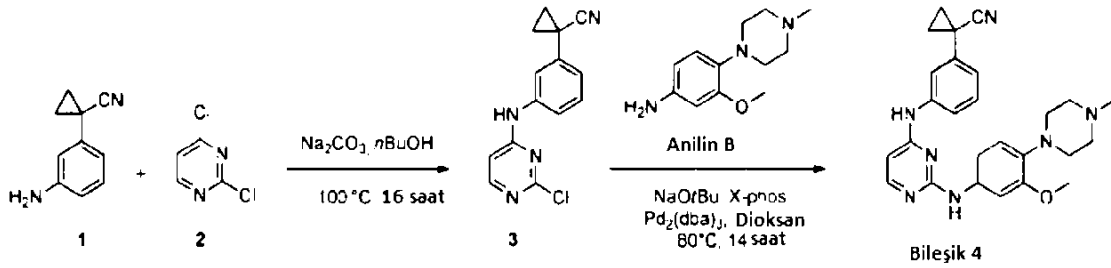


Başlıktaki bileşik, ilk birleştirme aşamasında 2,4-
dikloropirimidin-5-karbonitril kullanılarak ve bu adım için
sıcaklığın oda sıcaklığına düşürülmesiyle **Bileşik 1** ile benzer
15 şekilde sentezlendi. **Bileşik 3**, beyaz bir katı halinde elde
edildi (47 mg, 2 aşamada %39 verim). **MS** [ESI, (M-CH₃+H)⁺] =
429.21.

1-(3-(2-(3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)
pirimidin-4-ilamino) fenil) siklopropan-karbonitril (Bileşik 4)
20 hazırlanması



Başlıktaki bileşik, şema 4'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 1-(3-Aminofenil) siklopropankarbonitrilin (şema 4, bileşik 1) hazırlanması şema 5'te aşağıda tarif edilmiştir.



5

Şema 4

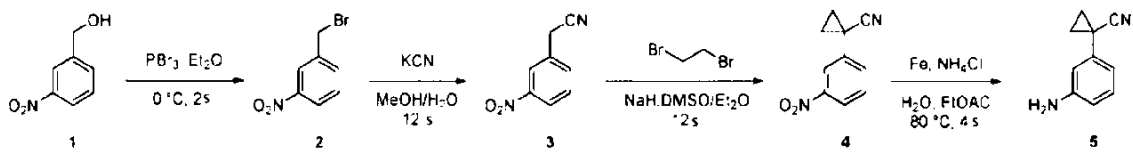
Şema 4 bileşik 1 (400 mg, 2.53 mmol), şema 4 bileşik 2 (450 mg, 3.03 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki Na₂CO₃ (536 mg, 5.06 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 16 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı.

10 TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilerek beyaz bir katı halinde şema 4 bileşik 3 (300 mg, % 44 verim) ve bir Et₂O ve n-pentan (20 mL, 1/4) kombinasyonu ile ezilmiş bir tortu elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.78-7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 1.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 3.9 Hz, 2H). MS[ESI, MH⁺] = 271,05.

20 Şema 4, bileşik 3 (150 mg, 0.55 mmol) ve anilin B (200 mg, 0.83 mmol) susuz dioksan (10 mL) içerisinde çözündürüldü. Bu karışıma azot atmosferi altında t-BuONa (160 mg, 1.66 mmol), X-PHOS (64 mg, 0.11 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0.05 mmol, %5 mol)

eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80 ° C'de 14 saat boyunca karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, karışım su (10 mL) ile söndürüldü ve etil asetat (30 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, brinle (10 mL) yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, daha sonra süzüldü, konsantre edildi; bu, tam beyaz olmayan bir katı halinde **Bileşik 4** (70 mg, %28 verim) verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H). MS[ESI, MH⁺] = 456,20.

1-(3-Aminofenil) siklopropankarbonitril (şema 4, bileşik 1), şema 5'te gösterildiği gibi sentezlendi.



Şema 5

Et₂O (500 mL) içindeki soğuk (0 °C) şema 5 bileşik 1 (55.0 g, mmol) çözeltisine damla damla PBr₃ (38.9 g, 270.7 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, 0 °C'de 2 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, karışım suyla (50 mL) seyreltildi ve Et₂O (2x200 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek tam beyaz olmayan bir katı halinde şema 5 bileşik 2 (55.0 g, % 71 verim) elde edildi; bu, bir daha arıtılmadan kullanıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 215.96.

MeOH / su (250 mL, 4/1) içindeki bir şema 5 bileşik 2 (55.0 g,

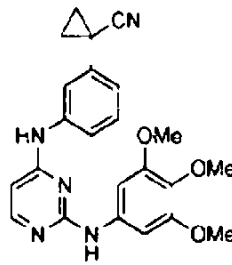
254.6 mmol) çözeltisine KCN (21.5 g, 331.0 mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 16 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmıştır. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (50 mL) seyreltildi ve EtOAc (200 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek bir tortu verdi; bu, açık sarı bir katı halinde şema 5 bileşik 3 (38.0 g, %91 verim) verecek şekilde silis jel üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 - 8.12 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 1H), 3.91 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 163.05.

Şema 5, bileşik 3 (20.00 g, 123.0 mmol) ve DMSO / Et₂O (60 mL, 1/2) içindeki 1,2-dibromoetan (23.08 g, 123.0 mmol) karışımı DMSO (20 mL) içindeki bir NaH (5.41 g, 271.4 mmol) çözeltisine damla damla eklendi ve elde edilen karışım, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı / 'PrOH (20 mL), ardından su (20 mL) ile söndürüldü ve EtOAc (30 mL) ile özü çıkarıldı. Beyaz bir katı halinde şema 5 bileşik 4 (13.0 g, % 56 verim) verecek şekilde silis jeli üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir tortu vermek için organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.54- 1.50 (m, 2H). MS[ESI, MH⁺] = 189,04.

Şema 5, bileşik 4 (10.0 g, 52.6 mmol), Zn tozu (13.7 g, 210.5 mmol) ve EtOAc / H₂O (60 mL, 1/1) içinde NH₄Cl (28.1 g, 526.3 mmol) karışımı 4 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc (200 mL) ile yıkandı. Süzüntü buharlaştırılarak bir kalıntı elde edildi, nötr alümina üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 70/30'a yükseldi) ve şema 5 bileşik 5 (6.0 g, % 71 verim)

kahverengi bir sıvı halinde elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.39- 6.34 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.36 (q, J = 4.7 Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 159.09

5 1-(3-(2-(3,4,5-trimetoksi fenil amino) pirimidin-4-ilamino) fenil) siklopropankarbonitrilin (Bileşik 5) hazırlanması

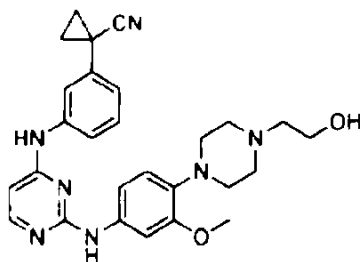


Başlıktaki bileşik, son birleştirme adımında 3,4,5-trimetoksianilin kullanılarak **Bileşik 4** ile benzer şekilde sentezlendi.

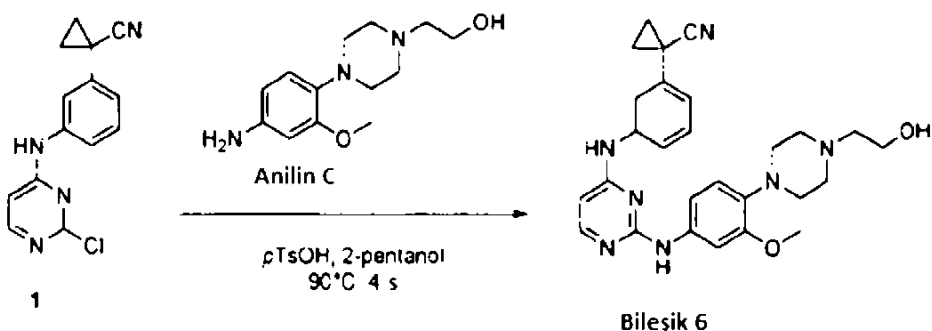
Şema 4, bileşik 3 (120 mg, 0.440 mmol) ve 3,4,5-trimetoksianilin (122 mg, 0.660 mmol) susuz dioksan (10 mL) içerisinde çözündürüldü. Bu karışıma azot atmosferi altında t-BuONa (126 mg, 1.320 mmol), X-PHOS (50 mg, 0.088 mmol) ve Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol, %10 mol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 80 °C'de 14 saat boyunca karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, karışım su (10 mL) ile söndürüldü ve etil asetat (30 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, brinle (10 mL) yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, daha sonra süzüldü ve konsantre edildi; bu, tam beyaz olmayan bir katı halinde **Bileşik 5** (120 mg, %66 verim) verecek şekilde Prep-HPLC ile saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44- 7.28 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 9H), 1.74 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.39 (d, J =5.0 Hz, 2H). MS[ESI, MH⁺]= 418,15.

1-(3-(2-(4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il)-3-

metoksifenilamino) pirimidin-4-ilamino) fenil) siklo-propan-karbonitrilin (Bileşik 6) hazırlanması



5 Başlıktaki bileşik, şema 6'da gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.

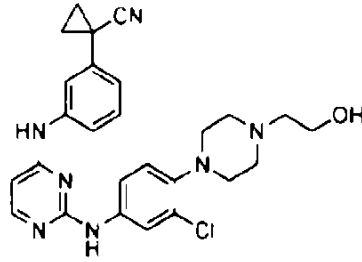


Şema 6

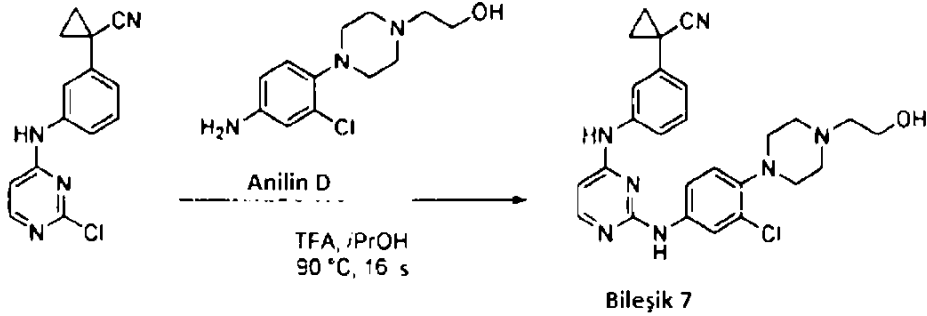
Şema 6 bileşik 1 (2.0 g, 7.38 mmol), **anilin C** (2.2 g, 8.56 mmol) ve 2-pentanol (40 mL) içerisinde pTsOH (1.2 g, 7.38 mmol) karışımı 4 saat 90 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 50 mL) ile ekstrakte edildi. beyaz bir katı halinde Bileşik 6'yı (1.3 g, % 36 verim) elde etmek üzere nötr alümina üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir tortu vermek için, organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t,

$J = 2.1$ Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 1.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H). MS[ESI, MH^+] = 486,25.

1-(3-((2-((3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil)) piperazin-1-il) fenil) amino) pirimidin-4-il) amino) fenil) siklopropan karbonitrilin (Bileşik 7) hazırlanması



10 Başlıktaki bileşik, şema 7'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.



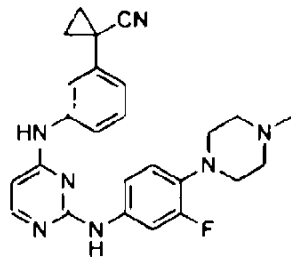
Şema 7

Şema 7 bileşik 1 (50.0 mg, 0.185 mmol), **anilin D** (47.3 mg, 0.185 mmol) ve/PrOH (10 mL) içindeki TFA'nın (0.5 mL) bir karışımı, 16 saat boyunca 90 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarıldı ve tortu, Bileşik 7 (7.6 mg, % 22 verim) verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile arıtıldı.

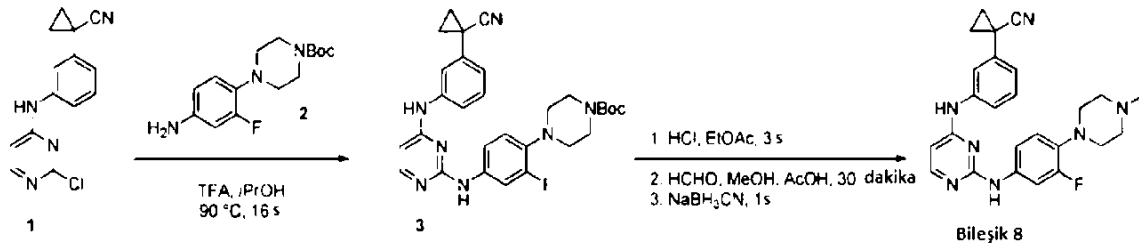
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (s, 2H), 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz,

¹H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.12 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.28 (m, 6H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 2H). MS[ESI, MH⁺]= 490,2.

1-(3-((2-((3-floro-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) amino) pirimidin-4-il) amino) fenil) siklopropan-karbonitrilin (Bileşik 8) hazırlanması



10 Başlıktaki bileşik, şema 8'de gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.



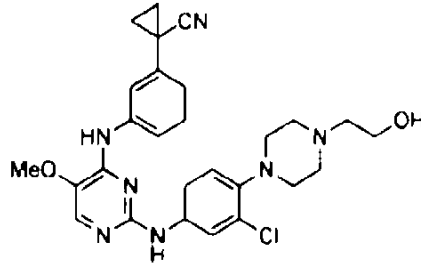
Şema 8

Şema 8 bileşik 1 (50.0 mg, 0.185 mmol), şema 8 bileşik 2 (54.6 mg, 0.185 mmol) ve TFA (0.5 mL) / PrOH (10 mL) karışımı 16 saat 90 °C'ye ısıtıldı. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdikten sonra çözücü, indirgenmiş basınç altında çıkarılarak ham şema 8 bileşik 3 (100 mg) elde edildi; bu, bir daha arıtılmadan kullanıldı. MS [ESI, MH⁺] = 530.0.

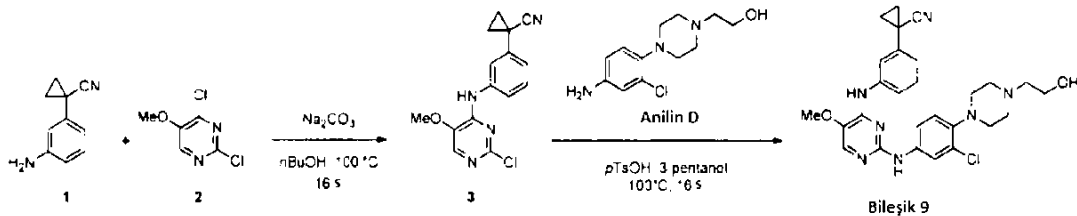
EtOAc (5 mL) içindeki bir şema 8 bileşiği 3 (100.0 mg, 0.19 mmol) çözeltisine EtOAc (%10, 5 mL) içerisinde HCl ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. LCMS, reaksiyonun

tamamlandığını gösterdikten sonra, çözücü buharlaştırıldı, tortu, MeOH (5 mL) içerisinde çözündürüldü ve HCHO (5.7 mg, 0.19 mmol) ve AcOH (0.05 mL) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı, daha sonra NaBH₃CN (15.7 mg, 0.25 mmol) ilave edildi ve karıştırma, oda sıcaklığında 1 saat sürdürüldü. LCMS, reaksiyonun tamamlandığını gösterdikten sonra çözücü, Bileşik 8 (7.9 mg, % 18 verim) verecek şekilde hazırlayıcı HPLC ile arıtılmış bir tortu verecek şekilde buharlaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.30 (s, 2H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 1.68- 1.64 (m, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 444.2

(3-(2-(3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il) fenilamino)-5-metoksipirimidin-4-il amino) fenil) siklopropankarbonitrilin (Bileşik 9) hazırlanması



Başlıktaki bileşik, şema 9'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.



Şema 9

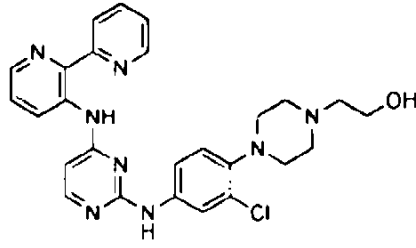
Şema 9 bileşik 1 (400 mg, 2.53 mmol), şema 9 bileşik 2 (678 mg, 3.79 mmol) ve nBuOH (10 mL) içindeki Na₂CO₃ (804 mg, 7.59 mmol)

karişımı kapalı bir tüpte 16 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karişımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Nötr alümina (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılmış bir tortu vermek için, tam beyaz olmayan bir katı halinde şema 9 bileşik 3 (180 mg, % 27 verim) elde etmek için, organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.72 -8.63 (m, 1H), 8.51 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J =2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.56 (d, J = 8.0 Hz, 6H). MS [ESI, MH⁺] = 301.05.

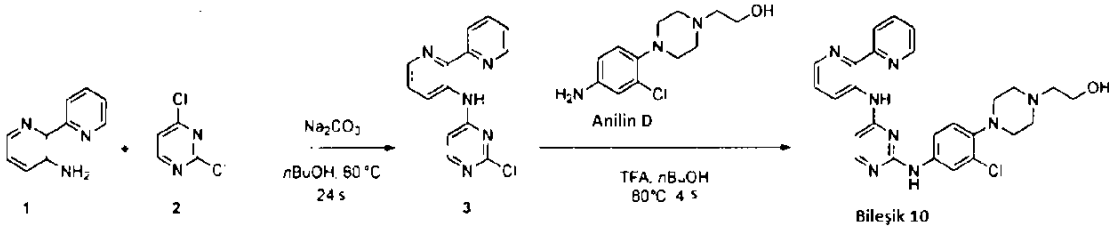
Şema 9, bileşik 3 (180 mg, 0.59 mmol), anilin D (183 mg, 0.72 mmol) ve 3-pentanol (10 mL) içerisinde pTsoH (100 mg, 0.59 mmol) karişımı 16 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karişımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde Bileşik 9 (100 mg, % 32 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 4.41 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.30 (m, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 520.12.

2-(4-(4-(4-(2,2'-bipiridin-3-ilamino) pirimidin-2-ilamino) -2-

klorofenil) piperazin-1-il) etanolün (Bileşik 10) hazırlanması.



Başlıktaki bileşik, şema 10'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 2,2'-bipiridin-3-aminin (Şema 10 bileşik 1) hazırlanması, şema 11'de aşağıda tarif edilmiştir.



Şema 10

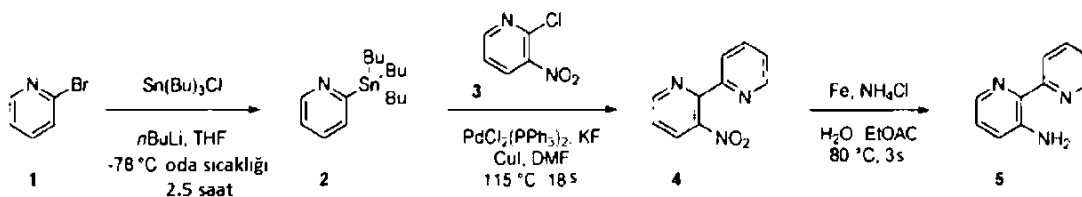
Şema 10 bileşik 1 (400 mg, 2.33 mmol), şema 10 bileşik 2 (410 mg, 2.80 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki Na₂CO₃ (500 mg, 4.68 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 24 saat boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde şema 10 bileşiği 3 (320 mg, %48 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 80 / 20'ye çıkarıldı) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.16 (s, 1H), 8.86 (dd, J= 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H). MS [ESI, MH⁺]

= 284.07.

Şema 10 bileşik 3 (150 mg, 0.53 mmol), anilin D (148 mg, 0.58 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı 4 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini

5 gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde Bileşik 10 (50 mg, % 19 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 90 / 10'a
10 yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.88 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88- 8.73 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H),
15 8.09 -8.00 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 -7.38 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.47 (d, J = 9.4 Hz, 2H). **MS** [ESI, MH⁺] = 503.10.

20 2,2'-Bipiridin-3-amin (Şema 10 bileşik 1), şema 11'de gösterildiği gibi sentezlendi.



Şema 11

nBuLi (hekzan içinde 1.6 M, 7.9 mL, 12.7 mmol), kuru THF (20 mL)
25 içindeki soğuk (-78 °C) bir şema 11 bileşik 1 (2.00 g, 12.7 mmol) çözeltisine ilave edildi. 30 dakikalık karıştırmanın ardından damla damla tributiltin klorür (4.14 g, 12.7 mmol) ilave edildi ve elde edilen çözelti, -78 °C'de 1 saat karıştırıldı, daha sonra oda sıcaklığına kadar ılıması sağlandı ve 1 saat daha

karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı, sulu NH₄Cl (20 mL) ile söndürüldü ve Et₂O (50 mL) ile özü çıkarıldı, daha sonra Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi; bu, kahverengi bir sıvı

5 halinde şema 11 bileşik 2 (3.20 g, % 68 verim) verecek şekilde nötr alümina (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 80/20'ye yükseldi) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-10 7.04 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.18-1.08 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 9H). MS [ESI, MH⁺] = 370.12.

PdCl₂(PPh₃)₃ (27 mg, 0.04 mmol) kuru DMF'de (20 mL) karıştırılmış gazdan arındırılmış bir şema 11 bileşik 2 (1.56 g, 4.23 mmol),

15 şema 11 bileşik 3 (600 mg, 3.84 mmol) ve CuI (7.3 mg, 0.038 mmol) çözeltisi ilave edildi ve elde edilen karışım, kapalı bir tüp içerisinde 18 saat boyunca 115 ° C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten, tepkime karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş, 1 N sulu KF (6 mL) ile

20 söndürülmüş ve 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Katılar, bir Celite pedinden süzülerek çıkarıldı ve Et₂O (20 mL) ile yıkandı. Filtrat konsantre edildi, bu bileşik nötr alümina (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 50/50'ye yükselir) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı ve şema

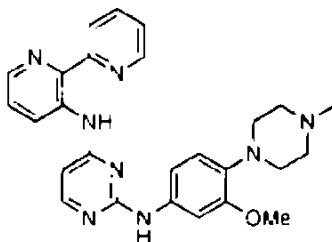
25 11 bileşik 4 (400 mg, %52 verim) kahverengi bir katı olarak elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (m, 1H), 8.70-8.52 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 1H). MS [ESI, MH⁺] = 202.06.

Şema 11 bileşik 4 (400 mg, 1.99 mmol), Fe (445 mg, 7.96 mmol) ve

30 NH₄Cl (1.06 g, 19.90 mmol) EtOAc/su (20 mL, 1/1) içinde çözülür ve 80 °C'de 3 saat karıştırıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve bir selit pedinden süzüldü. Katılar, EtOAc (20 mL) ile yıkandı ve süzüntü, beyaz bir katı halinde

şema 11 bileşiği 5'i (260 mg, % 77 verim) verecek şekilde nötr alümina (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elüsyon, kademeli olarak 0/100'e yükselen) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde konsantre edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.40- 7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.15 (m, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 172.08.

N⁴-(2,2'-bipiridin-3-il) -N2- (3-metoksi-4- (4-metilpiperazin-1-il) fenil) pirimidin-2,4-diamin (Bileşik 11) hazırlanması

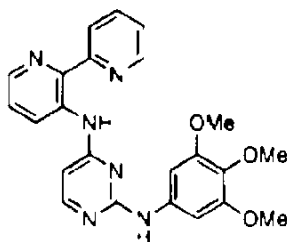


Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında 3-metoksi-4- (4-metilpiperazin-1-il) anilin kullanılarak Bileşik 10 ile benzer şekilde sentezlendi.

Şema 10 bileşik 3 (150 mg, 0.543 mmol), anilin B (160 mg, 0.630 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1.5 mL) karışımı, 12 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek beyaz bir katı halinde Bileşik 11 (60 mg, %24 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90 / 10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.87 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72

(s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H). MS[ESI, MH⁺]= 470,25.

N⁴-(2,2'-bipiridin-3-il)-N2-(3,4,5-trimetoksifenil) pirimidin-2,4-diaminin hazırlanması (Bileşik 12)

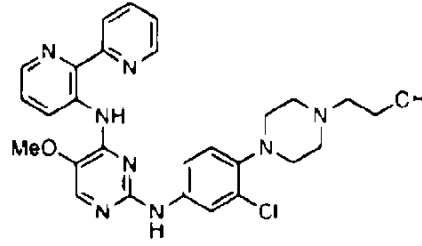


5

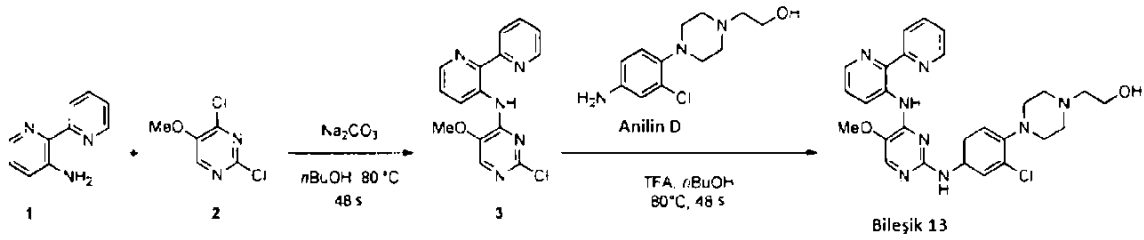
Başlıktaki bileşik, son birleştirme adımında 3,4,5-trimetoksianilin kullanılarak **Bileşik 10** ile benzer şekilde sentezlendi.

Şema 10 bileşik 3 (150 mg, 0.53 mmol), 3,4,5-trimetoksianilin (116 mg, 0.630 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1 mL) karışımı 4 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde Bileşik 12 (50 mg, %22 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂ / MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90 / 10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.91 (s, 1H), 9.25 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 8.79 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.63 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 430.18.

25 2-(4-(4-(4-(2,2'-bipiridin-3-amino) -5-metoksipirimidin-2-il amino) -2-klorofenil) piperazin-1-il) etanolün (Bileşik 13) hazırlanması



5 Başlıktaki bileşik, şema 12'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi.



ŞEMA 12

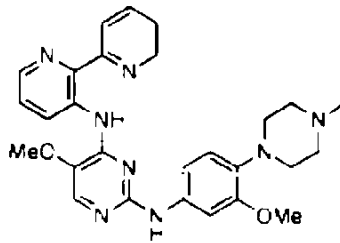
Şema 12 bileşik 1 (400 mg, 2.33 mmol), şema 12 bileşik 2 (502 mg, 2.80 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki Na₂CO₃ (493 mg, 4.66 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 48 saat boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltilti ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edildi ve bir kahverengi katı halinde şema 12 bileşik 3 (200 mg, %27 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 80/20'ye çıkarıldı) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.4 Hz,

1H), 8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H). **MS** [ESI, MH^+] = 314.08.

Şema 12 bileşik 3 (200 mg, 0.63 mmol), anilin D (178 mg, 0.70 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı 48 saat 80

- 5 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu $NaHCO_3$ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde Bileşik 13 (100 mg, %30 verim) verecek şekilde nötr
- 10 alümina ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir tortu verecek şekilde Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. **1H NMR** (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.48 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95- 8.65 (m, 1H),
- 15 8.70-8.48 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H). **MS** [ESI, MH^+] =
- 20 533.21.

N^4 -([2,2'-bipiridin]-3-il)-5-metoksi-N2-(3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) pirimidin-2,4-di-amin (Bileşik 14) hazırlanması



25

Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında anilin B kullanılarak Bileşik 13 ile benzer şekilde sentezlendi.

Şema 12 bileşik 3 (130 mg, 0.41 mmol), anilin B (125 mg, 0.49 mmol) ve nBuOH (5 mL) içerisindeki TFA (1.5 mL) karışımı, 12 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon

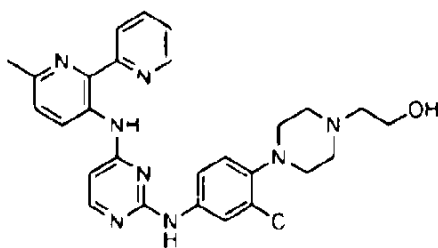
5 karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek beyaz bir katı halinde Bileşik 14'ü (40 mg, %20 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 ile

10 elute edilerek kademeli olarak 90 / 10'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde konsantre edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.45 (s, 1H), 9.61 - 9.47 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.82-8.71 (m, 1H), 8.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.93 (s, 1H),

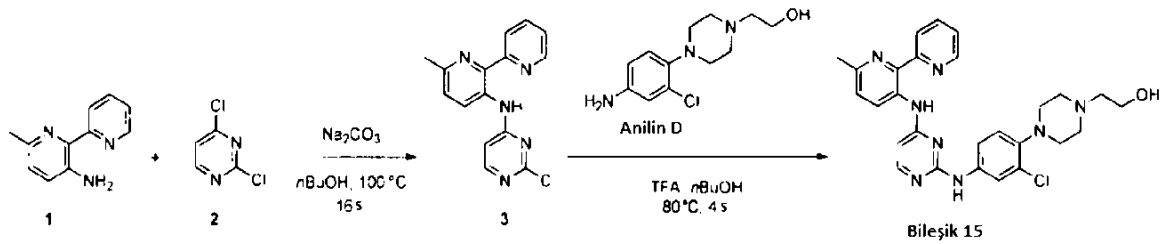
15 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.22 (s, 3H). MS[ESI, MH⁺] = 499, 13.

2-(4-(2-kloro-4-(4-(6-metil-2,2'-bipiridin-3-ilamino) piridin-2-ilamino) fenil) piperazin-1-il) etanolün (Bileşik 15)

20 hazırlanması



Başlıktaki bileşik, şema 13'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 6- metil-2,2'-bipiridin-3-aminin hazırlanması (Şema 13 bileşik 1) aşağıda tarif edilmiştir.



Şema 13

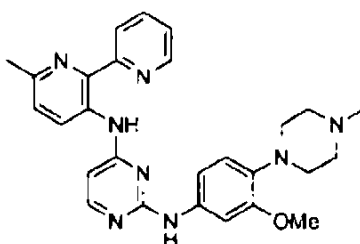
Şema 13, bileşik 1 (400 mg, 2.18mmol), şema 13, bileşik 2 (488 mg, 3.27 mmol) ve nBuOH (10 mL) içerisinde Na₂CO₃ (462 mg, 4.36 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 16 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik katman, Na₂SO₄, üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi; beyaz renkli bir katı halinde şema 13 bileşiği 3 (230 mg, % 35 verim) verecek şekilde nötr alümina (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.88 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 298.08.

Şema 13 bileşik 3 (200 mg, 0.67 mmol), anilin D (188 mg, 0.74 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı 4 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, beyaz bir katı halinde Bileşik 15 (50 mg, %15 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.62 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.7

Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.56 (d, J = 16.1 Hz, 7H), 2.46 (t, J = 9.0 Hz, 2H). **MS** [ESI, MH⁺] = 517.08.

6-Metil-2,2'-bipiridin-3-amin (Şema 13 bileşik 1), ikinci aşamada 2-kloro-6-metil-3-nitropiridin kullanılarak şema 11 bileşik 5'e benzer bir şekilde sentezlendi ve kahverengi bir katı halinde izole edildi (700 mg, şema 11 bileşik 2'den 2. adımda %32 verim). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 - 8.66 (m, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.01 (d, J =8.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 186.09.

N²- (3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) -N4- (6-metil-2,2'-bipiridin-3-il) pirimidin-2,4-di-aminin (Bileşik 16) hazırlanması

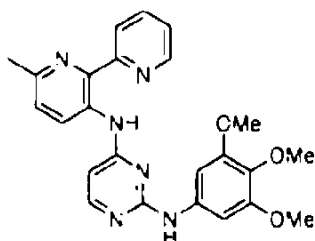


Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında anilin B kullanılarak Bileşik 15 ile benzer şekilde sentezlendi.

Şema 13, bileşik 3 (90 mg, 0.30 mmol), anilin B (114 mg, 0.45 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1 mL) karışımı, 12 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, kirli beyaz

5 bir katı halinde Bileşik 16 (35 mg, % 24 verim) verecek şekilde
nötr alümina üzerinde (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli
olarak 90 / 10'a yükseliyor) flaş kromatografisiyle arıtılan bir
tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş
ve konsantre edilmiştir. **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 8.96 (d, *J* =
8.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.63 (m, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96
(m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* =
8.5 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* =
5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.56
10 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H). **MS** [ESI, MH⁺] = 482.01.

N⁴-(6-metil-2,2'-bipiridin-3-il) -N 2- (3,4,5-trimetoksifenil)
pirimidin-2,4-diaminin (Bileşik 17) hazırlanması

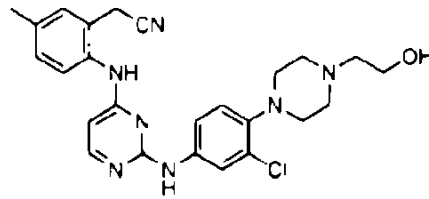


Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında 3,4,5-
15 trimetoksianilin kullanılarak Bileşik 15 ile benzer şekilde
sentezlendi.

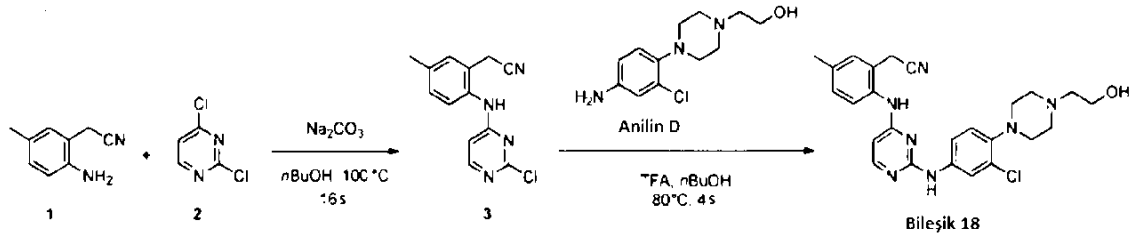
Şema 13 bileşik 3 (90 mg, 0.30 mmol), 3,4,5-trimetoksianilin (55
mg, 0.30 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1 mL) karışımı 6
saat boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin
20 tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla
(20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve
EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka, kirli beyaz
bir katı halinde Bileşik 17 (24 mg, %19 verim) verecek şekilde
nötr alümina üzerinde (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli
25 olarak 90/10'a yükseliyor) flaş kromatografisiyle arıtılan bir
tortu verecek şekilde Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş
ve konsantre edilmiştir. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.67 (s,
1H), 9.19 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.81-8.68 (m, 1H),

8.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). **MS** [ESI, MH^+] = 445.12.

5 2-(2-(2-(3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino) -5-metilfenil) asetonitrilin (Bileşik 18) hazırlanması



10 Başlıktaki bileşik, şema 14'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 2- (2- amino-5-metil fenil) asetonitrilin (Şema 14 bileşik 1) hazırlanması aşağıda şema 15'te tarif edilmiştir.



Şema 14

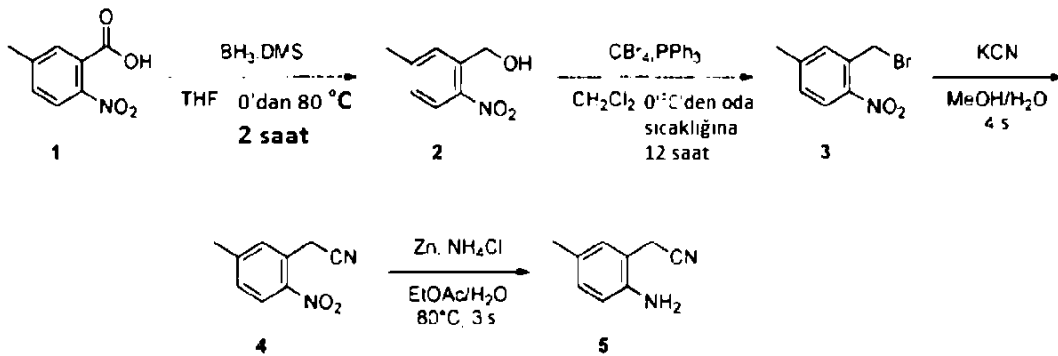
15 Şema 14 bileşik 1 (420 mg, 2.87 mmol), şema 14 bileşik 2 (640 mg, 4.31 mmol) ve nBuOH (10 mL) içindeki Na_2CO_3 (608 mg, 5.74 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 48 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka, kirli beyaz bir katı halinde Bileşik 14 (200 mg, %27 verim) verecek şekilde nötr alümina üzerinde ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 60/40'a yükseliyor) flaş kromatografisiyle arıtılan bir tortu verecek şekilde Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuş,

20

filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-
d₆): δ 9.62 (s, 1H), 8.10 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.47- 7.00 (m, 3H),
6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 259.07

Şema 14 bileşik 3 (180 mg, 0.69 mmol), anilin D (195 mg, 0.76
5 mmol) ve nBuOH (8 mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı, 6 saat
boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin
tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla
(20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve
EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄
10 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek beyaz bir katı
halinde Bileşik 18 (50 mg, % 15 verim) verecek şekilde Prep-HPLC
ile arıtıldı. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s,
1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 -
7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.94 (d,
15 J = 8.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90
(s, 2H), 3.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (d, J= 1.7
Hz, 6H), 2.35 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 478.10.

2-(2-Amino-5-metil fenil) asetonitril (Şema 14 bileşik 1), şema
15'te gösterildiği gibi sentezlendi.



20

Şema 15

Kuru THF (20 mL) içerisindeki soğuk (0 °C) kanştınlmış şema 15
bileşik 1 (5.0 g, 27.6 mmol) çözeltisine, damla damla BH₃.DMS
(THF içerisinde 1 M, 110 mL, 110.0 mmol) ilave edildi ve
25 reaksiyon karışımı, 80 °C'de 2 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç

malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı buzlu suyla (30 mL) seyreltildi ve EtOAc (2x50 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, brinle (20 mL) yıkandı, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi; bu, kirli beyaz olmayan

5 bir katı halinde şema 15 bileşiği 2'yi (3.5 g, %76 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 30/70'e yükseldi) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.14 (m, 1H),

10 5.53 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 168.06.

Soğuk (0 °C) bir kuru CH₂Cl₂ (10 mL) içerisindeki karıştırılmış şema 15 bileşiği 2 bileşiğinin (1.0 g, 5.98 mmol) çözeltisine, PPh₃ (2.5 g, 9.76 mmol) ve CBr₄ (3.2 g, 9.76 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı.

15 TLC, başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edildi; bu, silis jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldığında, şema 16 bileşik 3'ü (900 mg, %69 verim) kahverengi

20 bir sıvı halinde verdi. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 229.98.

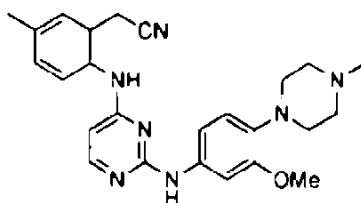
MeOH/su (8 mL, 3/1) içindeki bir şema 15 bileşik 3 (900 mg, 3.9 mmol) çözeltisine KCN (330 mg, 5.1 mmol) ilave edildi ve

25 reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (30 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi; beyaz bir katı halinde şema 15

30 bileşik 4 (350 mg, %51 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 40 / 60'a yükseldi) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 177.06.

Şema 15, bileşik 4 (350 mg, 1.98 mmol), Zn tozu (297 mg, 4.54 mmol) ve EtOAc/H₂O (10 mL, 1/1) içinde NH₄Cl (607 g, 11.36 mmol) karışımı 3 saat boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc ile yıkandı. Filtrat, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak bir tortu elde edildi; bu, kahverengi bir katı halinde şema 15 bileşiği 5'i (220 mg, %76 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 147.09.

2-(2-(2-(3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino) -5-metilfenil) asetonitrilin (Bileşik 19) hazırlanması

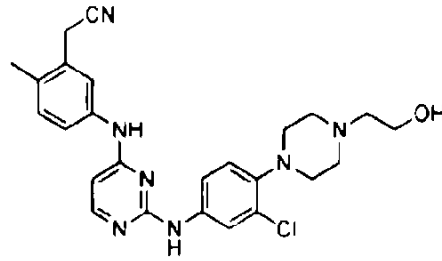


Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında **anilin B** kullanılarak **Bileşik 18** ile benzer şekilde sentezlendi.

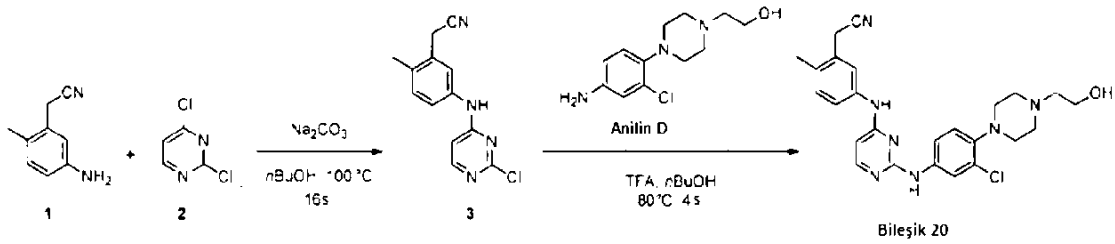
Şema 14, bileşik 3 (170 mg, 0.65 mmol), anilin B (125 mg, 0.78 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1 mL) karışımı, 3 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek beyaz bir katı halinde Bileşik 19 (25 mg, %9 verim) verecek şekilde nötr alümina

(CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 3H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 444.12.

2-(2-(2-(3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-5-metilfenil) asetonitrilin (Bileşik 20) hazırlanması



Başlıktaki bileşik, şema 16'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 2- (5- amino-2-metil fenil) asetonitrilin (Şema 16 bileşik 1) hazırlanması aşağıda tarif edilmiştir.



Şema 16

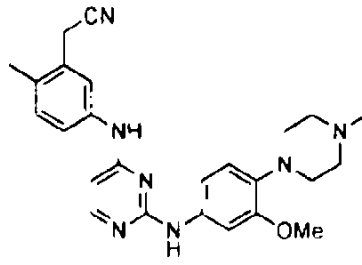
Şema 16 bileşik 1 (700 mg, 4.79 mmol), şema 16 bileşik 2 (851 mg, 5.75 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki Na₂CO₃ (952 mg, 8.98 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 48 saat boyunca 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edildi; kirli beyaz bir

katı halinde şema 16 bileşik 3'ü (350 mg, %47 verim) verecek şekilde nötr alümina (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 70 / 30'a yükselen) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.06 (s, 1H), 8.15 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J =5.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 259.07.

Şema 16 bileşik 3 (200 mg, 0.77 mmol), anilin D (237 mg, 0.93 mmol) ve nBuOH (10 mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı 4 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek kirli beyaz bir katı halinde Bileşik 20 (66 mg, %18 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, J =5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 -2.87 (m, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 478.12.

2-(5-Amino-2-metilfenil) asetonitril (şema 16 bileşik 1), birinci aşamada 2-metil-5-nitrobenzoik asit kullanılarak şema 15 bileşik 5'e benzer bir şekilde sentezlendi ve kahverengi bir katı halinde izole edildi (700 mg, dört aşamada %25 verim). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.91 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 147.05.

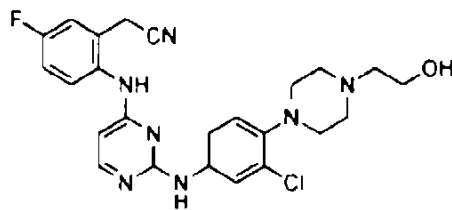
2-(5-(2-(3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino) -2-metilfenil) asetonitrilin (Bileşik 21) hazırlanması



Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında anilin B kullanılarak Bileşik 20 ile benzer şekilde sentezlendi.

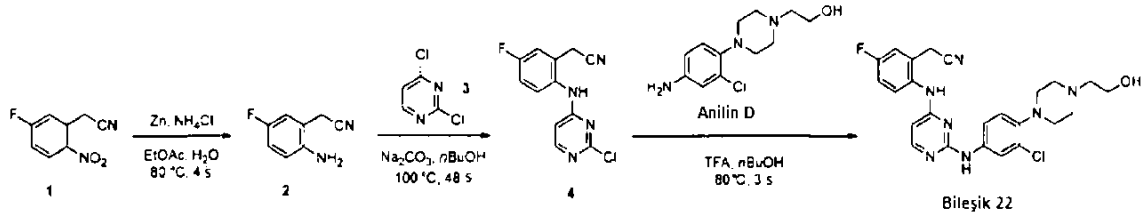
Şema 15, bileşik 3 (150 mg, 0.58 mmol), anilin B (160 mg, 0.63 mmol) ve nBuOH (5 mL) içindeki TFA (1 mL) karışımı, 4 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek kirli beyaz bir katı halinde Bileşik 21 (20 mg, %8 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90 / 10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 -7.15(m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 444.12.

2-(2-(2-(3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino) -5-florofenil) asetonitrilin (Bileşik 22) hazırlanması



Başlıktaki bileşik, şema 17'de gösterilen prosedür izlenerek

sentezlendi.



Şema 17

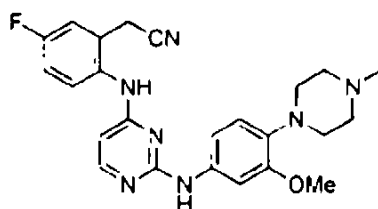
Şema 17 bileşik 1 (0.80 g, 4.45 mmol), Zn tozu (1.12 g, 17.77 mmol) ve EtOAc/H₂O (20 mL, 1/1) içindeki NH₄Cl (2.40 g, 44.5 mmol), 4 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc ile yıkandı. Filtrat, indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek bir tortu elde edildi; bu, kahverengi bir katı halinde şema 17 bileşik 2'yi (0.50 g, %72 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.00 - 6.86 (m, 2H), 6.68 (m Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.79 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 151.02

Şema 17 bileşik 2 (500 mg, 3.34 mmol), şema 17 bileşik 3 (740 mg, 5.00 mmol) ve nBuOH (5 mL) içerisinde Na₂CO₃ (708 mg, 6.68 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 48 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek kirli beyaz bir katı halinde şema 17 bileşik 4 (280 mg, %32 verim) verecek şekilde silis jel kromatografisiyle (petrol eteri / EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 50/50'ye yükselir) arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 6.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 263.04. Şema 17 bileşik 4 (200 mg, 0.76 mmol), anilin D (213 mg, 0.85 mmol) ve nBuOH (5

mL) içindeki TFA (2 mL) karışımı 3 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi.

- 5 Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir ve açık sarı bir katı halinde Bileşik 22 (45 mg, %12 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
- 10 δ 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H). MS [ESI, MH⁺] = 482.03.

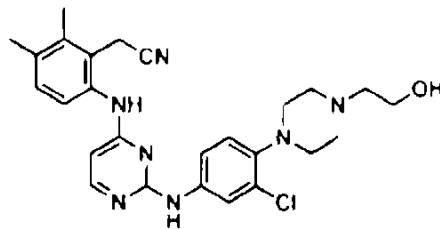
- 15 2-(5-floro-2-(2-(3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino) fenil) asetonitril (Bileşik 23) hazırlanması



- Başlıktaki bileşik, son birleştirme aşamasında **anilin B**
- 20 kullanılarak **Bileşik 22** ile benzer şekilde sentezlendi.
- Şema 17, bileşik 4 (200 mg, 0.76 mmol), **anilin B** (229 mg, 0.91 mmol) ve nBuOH (5 mL) içerisindeki TFA (2 mL) karışımı, 3 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla
- 25 (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir ve açık sarı bir katı halinde **Bileşik 23** (60 mg, %17 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli

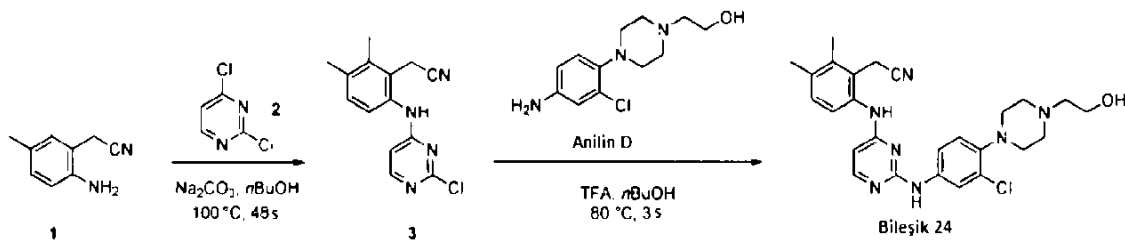
olarak 90 / 10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 448.02.

2-(6-(2-(3-kloro-4-(4-(2-hidroksietil) piperazin-1-il) fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-2,3-dimetil-fenil) asetonitrilin (Bileşik 24) hazırlanması



10

Başlıktaki bileşik, şema 18'te gösterilen prosedür izlenerek sentezlendi. 2-(6-amino-2,3-dimetil fenil) asetonitrilin (Şema 18 bileşik 1) hazırlanması şema 19'da tarif edilmiştir.



Şema 18

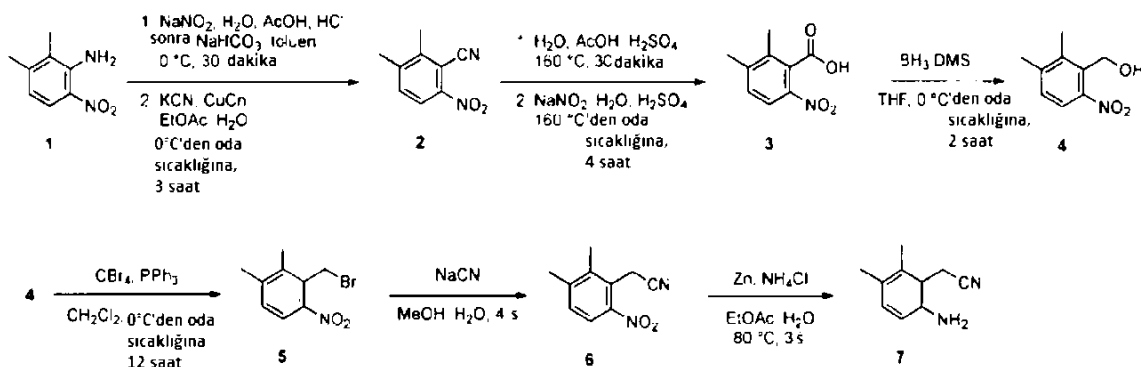
Şema 18 bileşik 1 (500 mg, 3.12 mmol), şema 18 bileşik 2 (925 mg, 6.25 mmol) ve nBuOH (10 mL) içindeki Na₂CO₃ (662 mg, 6.25 mmol) karışımı kapalı bir tüpte 16 saat boyunca 100 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilmiştir ve beyaz bir katı halinde şema 18 bileşiği 3'ü (200 mg, %24 verim) verecek şekilde nötr alümina (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute

20

edilerek kademeli olarak 50/50'ye yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 273.01.

Şema 18 bileşik 3 (150 mg, 0.55 mmol), anilin D (168 mg, 0.66 mmol) ve nBuOH (5 mL) içerisinde TFA (1 mL), 3 saat boyunca 80 °C'ye kadar ısıtıldı. TLC başlangıç malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi, sulu NaHCO₃ (pH 8) ile nötrleştirildi ve EtOAc (2 x 20 mL) ile ekstre edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve konsantre edilerek kirli beyaz bir katı halinde Bileşik 24 (25 mg, %9 verim) verecek şekilde nötr alümina (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 492.10.

2-(6-Amino-2,3-dimetilfenil) asetonitril (Şema 18 bileşik 1), Şema 19'da gösterildiği gibi sentezlendi.



Şema 19

Su (30 mL) içindeki NaNO₂ (4.98 g, 72.28 mmol) damla damla AcOH

(25 mL) ve 6N HCl (30 mL) içindeki bir şema 19 bileşik 1 (10.00 g, 60.24 mmol) çözeltisine ilave edildi, ardından NaHCO₃ (30.00 g, 35.71 mmol) ve toluen (25 mL) ilave edildi ve elde edilen karışım 0 °C'de 30 dakika boyunca karıştırıldı. Bu çözelti daha sonra EtOAc (50 mL) ve su (70 mL) içindeki karıştırılmış bir KCN (31.30 g, 481.90 mmol) ve CuCN (11.79 g, 132.50 mmol) karışımına 0 °C'de ilave edildi ve reaksiyon karışımı, 3 saat boyunca yavaş yavaş oda sıcaklığına kadar ılıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı EtOAc (60 mL) ile seyreltildi. Organik tabaka ayrılmıştır ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, daha sonra süzüldü ve konsantre edildi; bu, sarı bir katı halinde şema 19 bileşiği 2'yi (6.60 g, %62 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 177.06.

Su (60 mL), AcOH (60 mL) ve H₂SO₄ (60 mL) içindeki bir şema 19 bileşik 2 (6.60 g, 37.5 mmol) çözeltisi, 6 saat boyunca 160 °C'de karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı buzlu suyla (30 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 100 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, brinle (20 mL) yıkandı, kurutuldu (Na₂SO₄) ve konsantre edildi; bir tortu verecek şekilde konsantre edildi; bu, % 25 sulu H₂SO₄ içerisinde çözündürüldü ve 160 °C'ye ısıtıldı. Su (30 mL) içindeki NaNO₂ (3.98 g, 56.7 mmol) damla damla bu çözeltiye eklendi ve 4 saat boyunca oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı buzlu suyla (30 mL) seyreltildi ve EtOAc (2 x 100 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, brinle (20 mL) yıkandı, kurutuldu (Na₂SO₄) ve konsantre edilerek bir tortu verecek şekilde konsantre edildi, bu tortu, tam beyaz olmayan bir katı halinde şema 19 bileşiği 3'ü (3.00 g, %55 verim) verecek şekilde silis jel (CH₂Cl₂/MeOH 100/0 ile elüsyon kademeli olarak 90/10'a yükseliyor) üzerinde flaş kromatografisiyle

arıtıldı.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.67 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). **MS** [ESI, (M-H)⁺] = 194.07.

- 5 Kuru THF (30 mL) içindeki soğuk (0 °C) karıştırılmış bir şema 19 bileşik 3 (3.0 g, 15.38 mmol) çözeltisine, damla damla BH₃.DMS (THF içerisinde 2M, 30.7 mL, 61.53 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, 80 °C'de 2 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon
- 10 karışımı, buzlu su (30 mL) ile seyreltildi ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özü çıkarıldı. Organik katman, brinle (20 mL) yıkandı, sonra kurutuldu (Na₂SO₄) ve konsantre edilerek bir tortu verecek şekilde konsantre edildi, bu tortu, silika jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 30/70'e
- 15 yükseldi) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırılarak şema 19, bileşik 4 (2.5 g, %89 verim) tam beyaz olmayan bir katı halinde elde edildi. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 182.05.
- 20

- Soğuk (0 °C) bir kuru CH₂Cl₂ (25 mL) içerisindeki karıştırılmış şema 19 bileşik 4 (2.5 g, 13.81 mmol) çözeltisine, PPh₃ (7.2 g, 27.62 mmol) ve CBr₄ (9.2 g, 27.62 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç
- 25 malzemesinin tamamen tükendiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı düşük basınç altında bir kalıntı elde verecek şekilde konsantre edildi, bu kalıntı, silika jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldığında, şema 19 bileşiği 5'i (2.3
- 30 g, %67 verim) kahverengi bir sıvı halinde verdi. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **MS** [ESI, MH⁺] = 243.96.

- MeOH (20 mL) içindeki bir şema 19 bileşik 5 (2.30 g, 9.23 mmol)
- 35 çözeltisine NaCN (0.59 g, 12.00 mmol) ve su (6 mL) ilave edildi

ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı suyla (20 mL) seyreltildi ve EtOAc (30 mL) ile özü çıkarıldı. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtre edilmiş ve konsantre edilerek beyaz bir katı halinde şema 19 bileşiği 6'yı (1.10 g, %64 verim) verecek şekilde silis jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek kademeli olarak 40/60'a yükseldi) üzerinde flaş kromatografisiyle arıtıldı; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H). MS [ESI, MH⁺] = 191.08.

Şema 19 bileşik 6 (1.10 g, 5.78 mmol), Zn tozu (1.51 g, 23.15 mmol) ve EtOAc/H₂O (20 mL, 1/1) içerisinde NH₄Cl (3.09 g, 57.8 mmol) karışımı 3 saat 80 °C'ye ısıtıldı. TLC, başlangıç materyalinin tamamen tüketildiğini gösterdikten sonra, reaksiyon karışımı bir selit pedinden geçirildi ve katılar EtOAc ile yıkandı. Filtrat düşük basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edildi, bu silika jel (petrol eteri/EtOAc 100/0 ile elute edilerek yavaş yavaş 60/40'a yükselir) üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırıldı ve şema 19 bileşik 7 (0.60 mg, %65 verim) sarı bir katı olarak elde edildi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS [ESI, MH⁺] = 161.10.

Diğer yapı (I) (veya yapı (II)) bileşikleri yukarıda tarif edilene benzer şekilde hazırlanır.

ÖRNEK 2

BİLEŞİKLERİN TEST EDİLMESİ

Bileşiklerin inhibe edici etkilerini ölçmek için biyokimyasal analizler Life Technologies'de İlaç Keşfi ve Geliştirme Hizmetleri (Madison, WI) tarafından yapıldı. JAK2 kinaz deneyleri Z'-LYTE® teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilirken, ALK2 inhibisyonu LanthaScreen® bağlama

testi kullanılarak test edilmiştir. Sonuçlar, aşağıda Tablo 1'de gösterilmektedir. Buluşun örnek bileşikleri ile muamele edilmiş HEPG2 hücrelerinin hepsidin ifadesi test edilmiştir. Sonuçlar Şekiller 1-3'de gösterilmiştir. Referans: PNAS cilt103no27

5 278289-10293, HepG2 hücrelerinde, BMP2'nin, 100ng/uL'de IL-6, BMP4 ve BMP9'dan daha yüksek bir hepsidin oluşturduğunu gösterir. BMP2 ve BMP4, ALK2, ALK3 ve ALK6'ya bağlanır. Bileşiklerin bazik hepcidin ekspresyonunu etkileme yeteneğini gözlemlemek için, HEPG2 (hepatosellüler karsinoma) hücreleri, 6

10 saat boyunca bileşik ile muamele edildi ve daha sonra, gerçek zamanlı RT-PCR (β -aktin seviyelerine normalleştirildi) ile hepsidin ekspresyonu için test edildi. Hepsidin ekspresyonu doza bağlı bir şekilde düşürüldü. Hepsidin ekspresyonu, 3 μ M konsantrasyonunda Bileşik 12 konsantrasyonu %90 ile inhibe

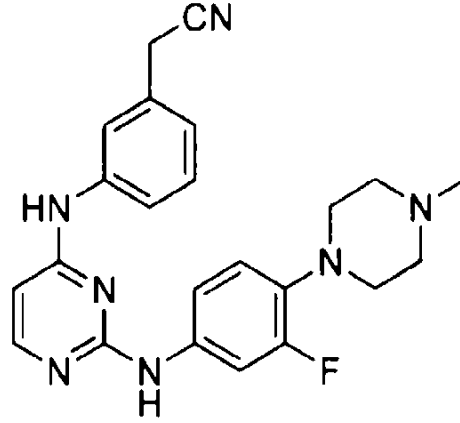
15 edildi. İkinci bir yaklaşım, bileşiklerin BMP2 tarafından indüklenen hepcidin ekspresyonunu inhibe etme kabiliyetini değerlendirdi. BMP2, ALK2'ye bağlanarak ve onu aktive ederek hepcidin ekspresyonunu indükler. HEPG2 hücreleri, bileşik ile daha sonra 100 ng/ μ L'de BMP2 ile muamele edildi. BMP2 ilavesi,

20 hepcidinin >20 kat artmasına neden oldu. Öte yandan, Bileşik 7 ile muamele edilmiş hücreler, 0.3 °C'de muamele edildiğinde indüksiyonda% 50 azalma üretti. Şekil 3'te gösterildiği gibi, BMP2 sinyalini engelleme yeteneği doza bağlıdır.

Bileşik 4 ve 12 ile muamele edilmiş farelerde bulunan hepsidin

25 ekspresyonu, bileşik A ile muamele edilmiş farelerde, hepsidin ifadesi ile karşılaştırıldı. Bu deneyde, fareler oral olarak tek bir test bileşiği dozu ile tedavi edildi. Altı saat sonra, ötenazi hayvanlardan karaciğerler çıkarıldı ve RNA ekstre edildi. Hepsidin mRNA seviyeleri yukarıda açıklandığı gibi

30 gerçek zamanlı RT-PCR ile belirlendi. Şekil 4'te görüldüğü gibi, bileşikler 4 ve 12, testis dozunda (250 mg / kg) bileşik A'dan daha büyük ölçüde hepcidin ekspresyonunu inhibe eder.



Bileşik A

Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde, bileşikler 4 ve 12, LPS kaynaklı bir fare modelinde değerlendirildi. LPS, hayvanlarla ilgili çalışmalarda, ilişkili anemi ile sitokin güdümlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için kullanılır. Bu deneyde, bileşik 4 veya 12, tek bir 250 mg/kg doz olarak oral yoldan uygulandı, ardından 1 mg/kg LPS intraperitoneal uygulandı. Altı saat sonra, hepcidin ekspresyonu yukarıda açıklandığı gibi RT-PCR ile analiz edildi. Sonuçlar, Şekil 5'de sunulmuştur.

Bileşik 4 ve 12'nin 250 mg/kg'ın altındaki doz seviyelerinde in vivo aktivitesini belirlemek için fareler, 75, 150 veya 300 mg/kg'da tek bir doz test bileşiği ile muamele edildi. Yine karaciğer hepsidin seviyeleri yukarıda tarif edildiği gibi ölçüldü. Şekil 6, bileşik 4 ve 12 için bir fare modelinde doz tepkisi çalışmalarının sonuçlarını göstermektedir.

Hepcidin seviyelerinin düşürülmesine ek olarak, bu bileşikler in vivo sitokin seviyelerinin modüle edilmesinde ümit verici aktivite göstermiştir. LPS, yine bir sitokin yanıtı uyarmak için kullanıldı ve test bileşikleri, indüklenen sitokin yanıtlarının, bileşik 4 veya 12 ile muamele edilerek tersine çevrilip çevrilemeyeceğini belirlemek için değerlendirildi. Bu çalışmaya birkaç sitokin dahil edildi ve Şekil 7, IL-5 sitokin (örnek olarak) 4 ve 12 bileşikleri ve A bileşiği ile modülasyonunu karşılaştırdı. Hem IV hem de PO uygulaması kullanılarak bileşik 4 için bir farmakokinetik profil de yapıldı.

Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir. Veriler, bileşik 4'ün tuz formları kullanılarak biyoyararlanımın arttırılabileceğini göstermektedir. Dişi farelerde Bileşik 4 farmakokinetik özellikler belirlenmiştir. Şekil 8, hem I hem de V hem de oral yoldan dozlanan fareler için verilen zaman noktalarındaki plazma seviyelerini (grafik 3'ün ortalamasını göstermektedir) ve oral yoldan verilen bileşiğin farmakokinetik parametrelerini göstermektedir. Veriler, Bileşik 4'ün plazma konsantrasyon seviyelerinin 24 saat sonra bile yüksek kaldığını göstermektedir.

Tablo 2. 4 No'lu Bileşiğin Farmakokinetik Profili

Parametre	t1/2	Tmax	Cmax	AUC 0-inf	F
Birim	(h)	(h)	(ng/mL)	(ng/mL*s)	(%IV)
IV	9.2	0.0	996.2	1377.2	100.0
Serbest baz	6.5	2.0	118.4	852.5	15.4
HCl	7.7	1.0	66.7	422.8	10.0
H2SO4	9.2	1.0	53.8	538.3	17.8
Tartarik	10.4	0.3	18.5	370.9	26.1
Mesilat	9.7	< 0.1	64.0	481.8	13.8
Asetat	5.8	0.5	176.8	1200.1	24.7
Maleat	8.5	8.0	34.2	484.8	12.1
Oksalat	7.3	0.5	81.9	721.2	17.3
Sitrat	6.8	0.5	93.4	801.5	22.4

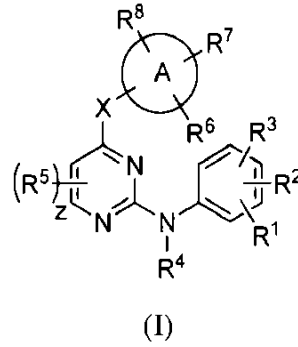
Bileşik 12 farmakokinetik özellikler dişi sıçanlarda ölçülmüştür. Şekil 9, hem IV hem de oral yoldan dozlanan fareler için verilen zaman noktalarındaki plazma seviyelerini (grafik, 3'ün ortalamasını gösterir) ve oral yoldan verilen bileşiğin farmakokinetik parametrelerini gösterir. Bileşik 12'nin bileşik seviyeleri, oral dozda 24 saatte bile plazmada yüksek kaldı. Bileşik 12'nin oral biyoyararlanımı, %95'te istisnai bir biçimde

iyidir.

Yukarıda açıklanan çeşitli uygulamalar başka uygulamalar sağlamak için birleştirilebilir.

Bu tarifname ayrıca aşağıdaki 49 uygulamayı açıklar:

5 1. Aşağıdaki yapıya sahip bir bileşik (I):



veya bunun bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, tatomeri veya ön ilacı olup,

10 burada

A, 6 üyeli bir aromatik halkayı veya 5 veya 6 üyeli bir heteroaril halkasını temsil eder;

X, -NH-, -O-, -S(O)_m-, -CH₂-, -CHOH- or -C(=O)-'dir.

15 R¹, H, halo, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil, -OCH₂CH₂R⁹, - (CH₂)_nNR^aR^b veya -CONR^aR^b'dur;

R², halo, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksilalkil, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, veya -CONR^aR^b'dir;

20 R³ halo, C₁-C₆alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, -S(O)_m C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil, -OCH₂CH₂R⁹, -(CH₂)_nNR^aR^b, -CONR^aR^b veya -NHCHR^aR^b'dir;

R⁴, H veya C₁-C₆ alkil'dir;

25 R⁵, her seferinde bağımsız olarak H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-

C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkil, -CN, C₁-C₆ nitrililalkil veya C₃-C₆ nitril sikloalkildir;

R⁶ ve R⁷'nin her biri bağımsız bir şekilde H, halo, hidroksil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkoksi, C₁-C₆ nitrilil-alkil, C₃-C₆ nitrililsikloalkil, C₃-C₆ nitrililsikloalkil veya -(CH₂)_nNR^aR^b'dir;

R⁸ is H, halo, hidroksil, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₃-C₆ sikloalkoksi, C₁-C₆ nitrilalkil, C₃-C₆ nitrilisikloalkil, C₃-C₆ nitrilisikloalkilalkil, - (CH₂)_nNR^aR^b, aril veya heteroaril'dir.

R⁹, -H, -F, -Cl, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₃ alkenyl, C₂-C₃ alkynyl, C₃-C₄ cycloalkyl, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)_mCH₃, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂S(O)_mCH₃, -CN, -CHCH₃CN, -C(CH₃)₂CN'dir veya



R^a ve R^b'nin her biri bağımsız bir şekilde -H, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ hidroksialkil veya R^a ve R^b, eklendikleri azot veya karbon atomuyla birlikte isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş bir 5 veya 6 üyeli doymuş bir karbosiklik veya heterosiklik halka oluşturur;

m 0, 1 veya 2'dir;

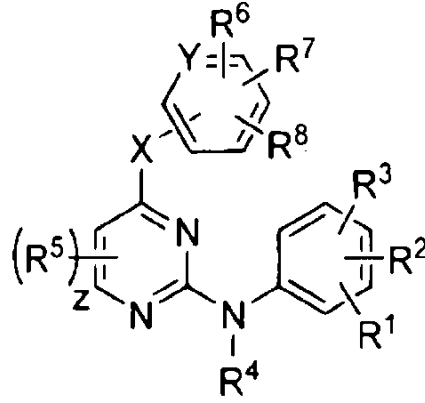
n, 0, 1, 2 veya 3'tür; ve

z 0, 1 veya 2 olması

şartı ile:

ya R⁵ H değildir ya da R⁶, R⁷ veya R⁸'in hiçbiri -CH₂CN'dir, X, NH olduğunda, A, 6 üyeli bir aromatik halkadır ve R¹, R² veya R³'den biri 4-metil piperazin-1-il'dir ve R¹, ve bir başka R¹, R² veya R³ F veya CF₃'tür;; ve C₁-C₆ alkoksi, heterosiklik ile ikame edilmez.

2.Uygulama 1'e göre bileşik olup, burada bileşik aşağıdaki yapı (II)'ye sahiptir:



(II)

burada:

X -NH-'dir;

Y ifadesi N veya CH'dir,

5 R¹, H veya C₁-C₆ alkoksi'dir;

R², halo veya C₁-C₆ alkoksi'dir;

R³ C₁-C₆ alkoksi veya -NHCHR^aR^b'dir;

R⁴, H'dir;

10 R⁵, her seferinde, bağımsız olarak H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, -CN veya C₁-C₆ nitrililalkil'dir;

R⁶, H, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ nitrililalkil veya C₃-C₆ nitrililsikloalkidir.

R⁷, H, halo, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ nitrililalkil veya C₃-C₆ nitrililsikloalkil'dir;

15 R⁸, H veya heteroaril'dir; ve

z 0, 1 veya 2'dir.

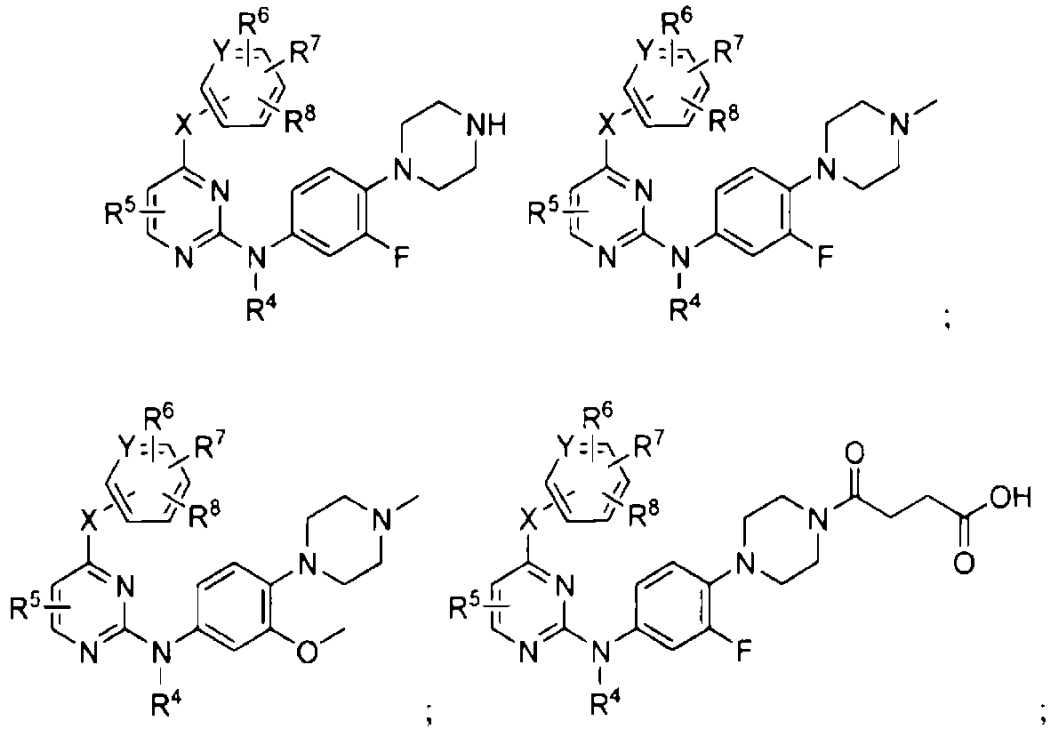
3. Uygulama 1 veya 2'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada X, -NH'dir.
4. Uygulama 1 ila 3'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada Y, CH'dir.
- 5 5. Uygulama 1 ila 3'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada Y, N'dir.
6. Uygulama 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada R¹ H'dir.
7. Uygulama 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik olup,
10 burada R¹, C₁-C₆ alkoksi'dir.
8. Uygulama 7'ye göre bir bileşik olup, burada R¹ metoksidir.
9. Uygulama 1 ila 8'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R² halo'dur.
10. Uygulama 9'a göre bir bileşik olup, burada R² F veya
15 CI'dır.
11. Uygulama 1 ila 8'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R², C₁-C₆ alkoksi'dir.
12. Uygulama 11'e göre bir bileşik olup, burada R² metoksidir.
- 20 13. Uygulama 1 ila 12'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R³ -NHCHR^aR^b'dir, ve R^a ve R^b bir heterosiklik halka oluşturmak için birleşir.
14. Uygulama 13'e göre bir bileşik olup, burada heterosiklik halka, ikame edilmiş veya edilmemiş bir
25 piperazinil halkasıdır.
15. Uygulama 14'e göre bir bileşik olup, burada ornatılmış piperizinil halkası, bir N-ikame edilmiş piperizinil halkasıdır ve ornatık, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ karboksialkylkarbonil

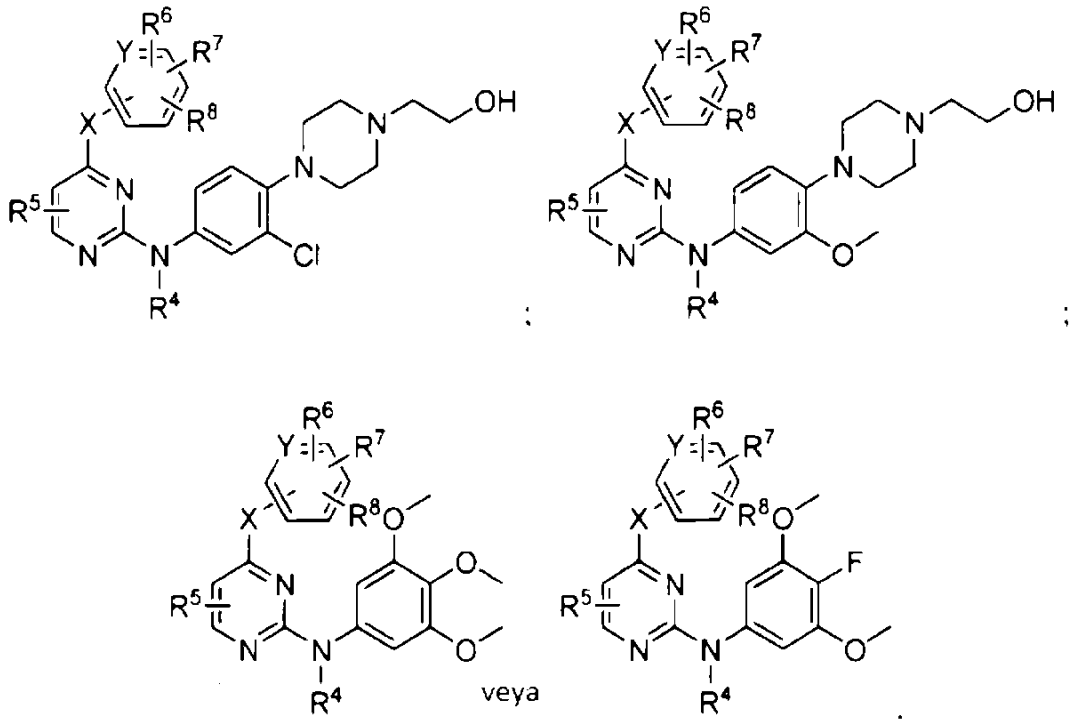
ve C₁-C₆ hidroksialkil arasından seçilir.

16. Uygulama 1 ila 12'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R³ C₁-C₆ alkoksidir.

17. Uygulama 16'ya göre bir bileşik olup, burada R³ 5 metoksidir.

18. Uygulama 1 veya 2'ye göre bir bileşik olup, burada bileşik aşağıdaki yapılardan birine sahiptir:





19. Uygulama 1 ila 18'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁵, H'dir

20. Uygulama 1 ila 18'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁵, metildir.

21. Uygulama 1 ila 18'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁵, kloro veya florodur.

22. Uygulama 1 ila 18'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁵, nitrilidir.

23. Uygulama 1 ila 18'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁵, metoksidir.

24. Uygulama 1 ila 23'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁶ ve R⁷'den en az biri H'dir.

25. Uygulama 1 ila 23'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R⁶ ve R⁷'den en az biri floro veya klorodur.

26. Uygulama 1 ila 23'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R^6 ve R^7 'den en az biri C_1-C_6 alkildir.

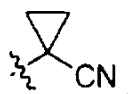
27. Uygulama 26'ya göre bir bileşik olup, burada C_1-C_6 alkil metildir.

5 28. Uygulama 1 ila 27'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R^6 ve R^7 'den biri C_1-C_6 nitrilalkildir.

29. Uygulama 28'e göre bir bileşik olup, burada C_1-C_6 nitrilalkil $-CH_2CN$ 'dir.

10 30. Uygulama 1 ila 27'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R^6 ve R^7 'den biri C_3-C_6 nitrilsikloalkildir.

31. Uygulama 30'a göre bir bileşik olup, burada C_3-C_6 nitrilsikloalkil aşağıdaki ifadeyi temsil etmektedir

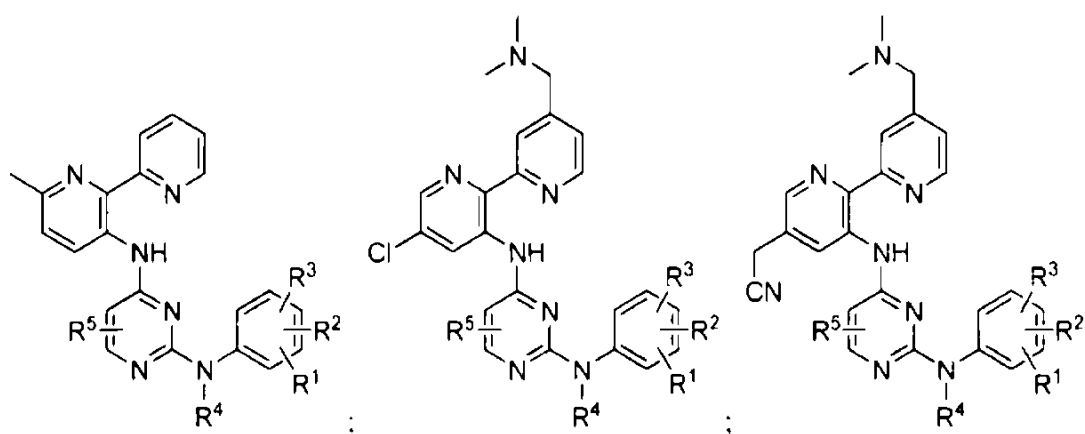
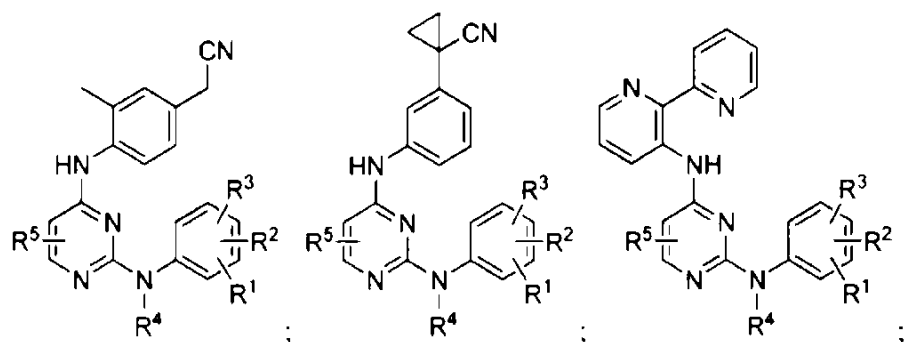
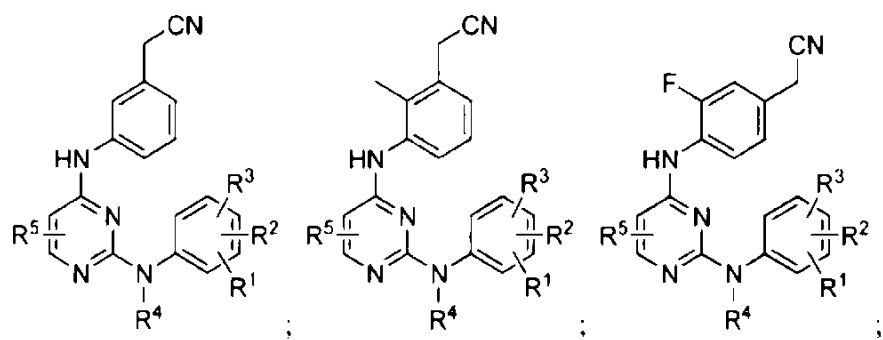


15 32. Uygulama 1 ila 31'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R^8 , H 'dir.

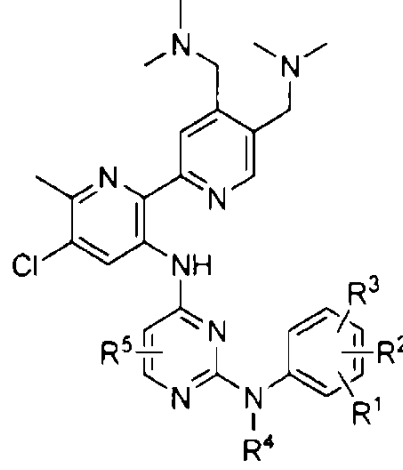
33. Uygulama 1 ila 31'den herhangi birine göre bileşik olup, burada R^8 , heteroarildir.

34. Uygulama 33'e göre bir bileşik olup, burada heteroaril ornatılmış veya ornatılmamış piridinidir.

20 35. Uygulama 1-17 veya 19-23'ten herhangi birine ait bileşik olup, buradaki bileşik, aşağıdaki yapılardan birine sahiptir:



veya



36. Uygulama 1'in bileşiği olup, burada bileşik, Tablo 1'deki bir bileşikten seçilir.

5 37. 1-36 arasındaki uygulamalardan herhangi birine ait bir bileşik veya bunun bir stereoizomeri, farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya ön ilacı ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, seyreltici veya ekşiپیyan içeren bir farmasötik bileşim.

10 38. İhtiyacı olan bir memelide ALK2 kinazı veya JAK2 kinazını veya bunların kombinasyonlarını inhibe etme yöntemi olup, yöntem, memeliye, uygulamalar 1-36'dan herhangi birinin bir bileşiğinin veya uygulama 37'nin bileşiminin etkili bir miktarının verilmesini içerir.

15 39. Uygulama 38'in yöntemi olup, burada yöntem ALK2 Kinaz'ın inhibe edilmesi içindir.

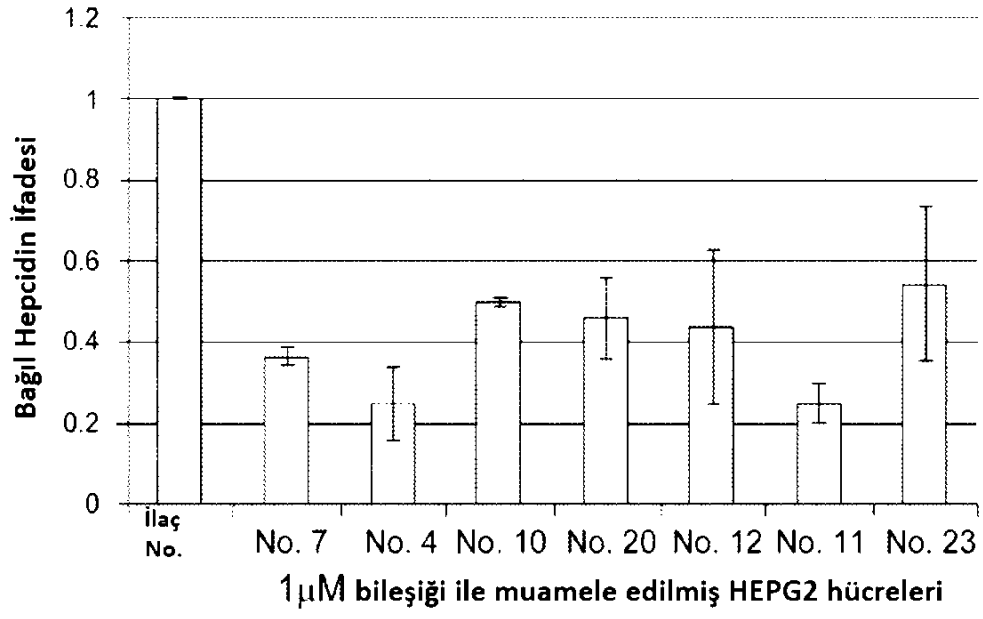
40. Uygulama 38'in yöntemi olup, burada antikör, bir JAK2 Kinaz'ın inhibe edilmesi içindir.

41. Uygulamalar 38 ila 40'ın herhangi birinin yöntemi olup, burada inhibisyon, kanser tedavisi içindir.

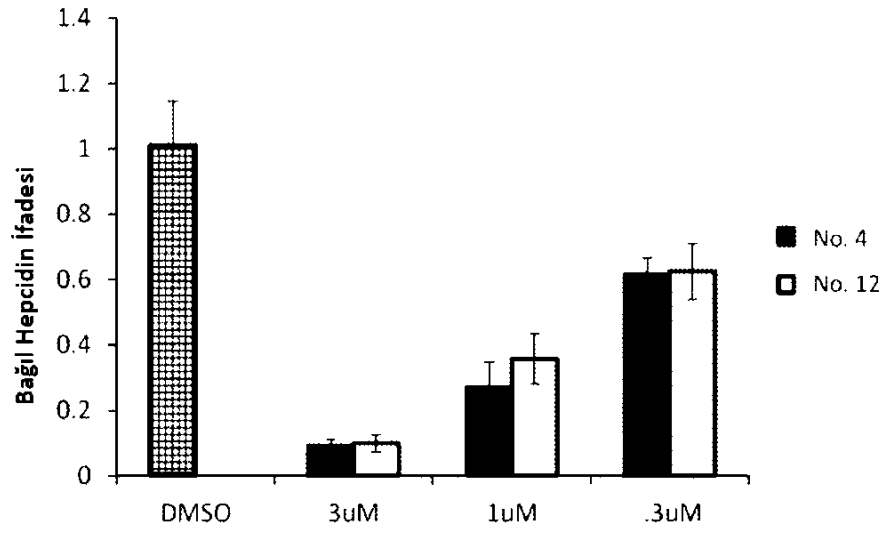
20 42. Uygulamalar 38 ila 40'ın herhangi birinin yöntemi olup, burada inhibisyon, kronik hastalık anemisinin, kronik enflamasyon anemisinin, kanser anemisinin veya fibrodisplazi

ossifikans progressiva'nin tedavisi içindir.

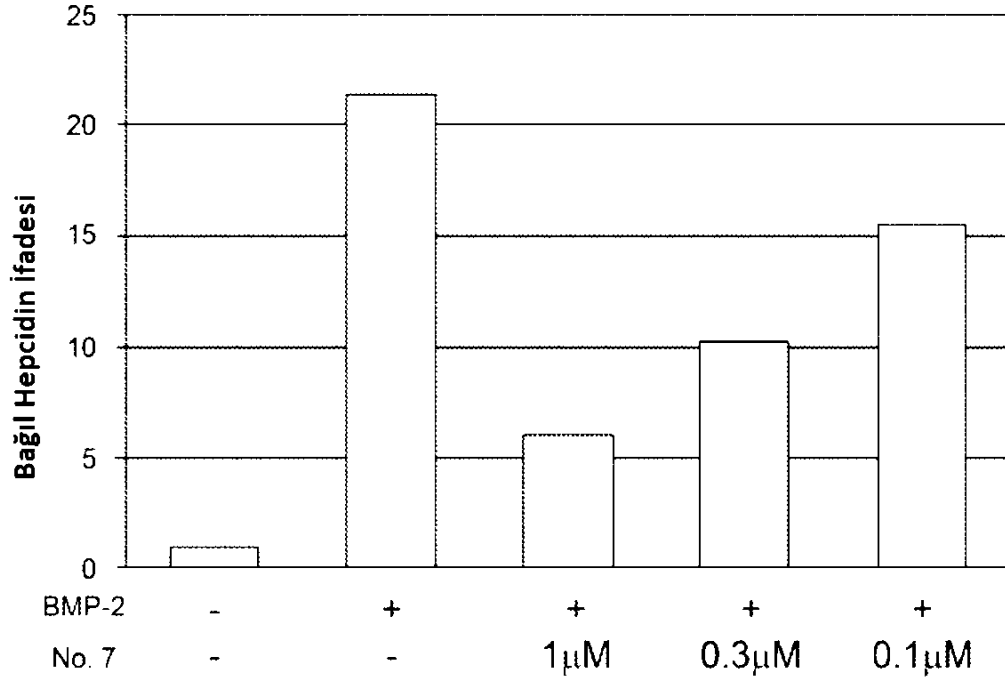
- 5 **43.** İhtiyacı olan bir memelideki kanseri tedavi etmek için bir yöntem olup, yöntem, memeliye, uygulamalar 1-36'dan herhangi birinin bir bileşiğinin veya uygulama 37'nin bileşiğinin etkili bir miktarının verilmesini içerir.
44. Uygulama 41 veya 43'ün yöntemi olup, burada kanser miyeloproliferatif bir hastalık, lenfoma veya solid bir tümördür.
- 10 **45.** Uygulama 42'nin yöntemi olup, burada myeloproliferatif hastalık miyelofibroz, polisitemi vera veya esansiyel trombositozdur.
46. Uygulama 42'nin yöntemi olup, burada katı tümör bir meme, prostat veya pankreas tümörüdür.
- 15 **47.** Uygulama 41 veya 43'ün yöntemi olup, burada kanser prostat, yumurtalık veya kafa ve boyun kanseridir.
48. İhtiyacı olan bir kanser hastasına destekleyici bakım sağlama yöntemi olup, yöntem hastaya, uygulamalar 1-36'dan herhangi birinin bir bileşiğinin ya da uygulama 37'nin bileşiğinin etkili bir miktarının verilmesini içerir.
- 20 **49.** Uygulama 48'in yöntemi olup, burada yöntem kansızlık veya kanserle ilişkili yorgunluğun tedavisi içindir.



ŞEKİL 1

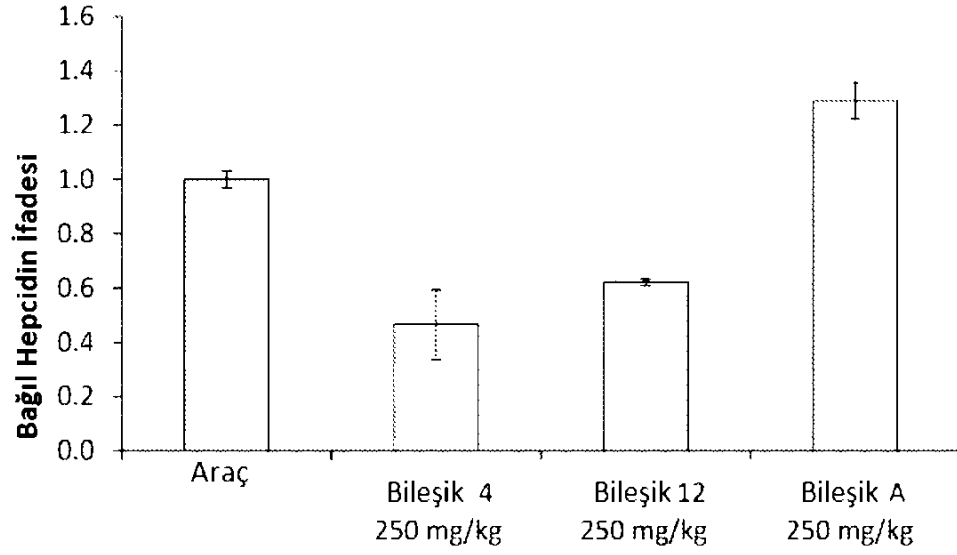


ŞEKİL 2



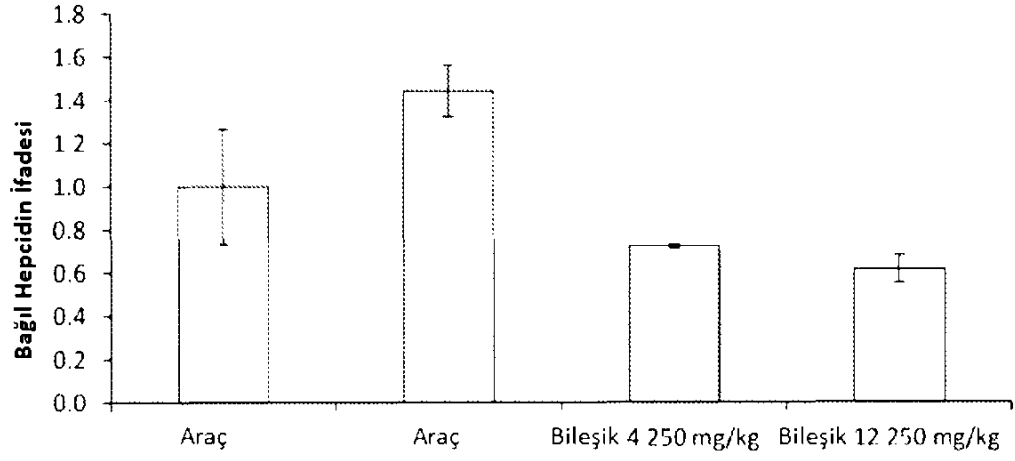
ŞEKİL 3

Hepcidin İfadesi (Fare)

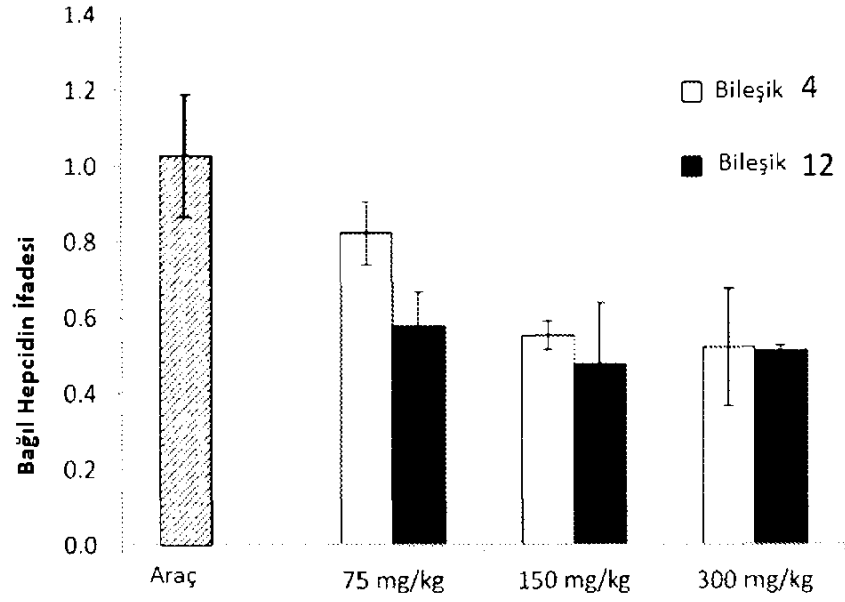


Deney Grupları (Oral Uygulama)

ŞEKİL 4

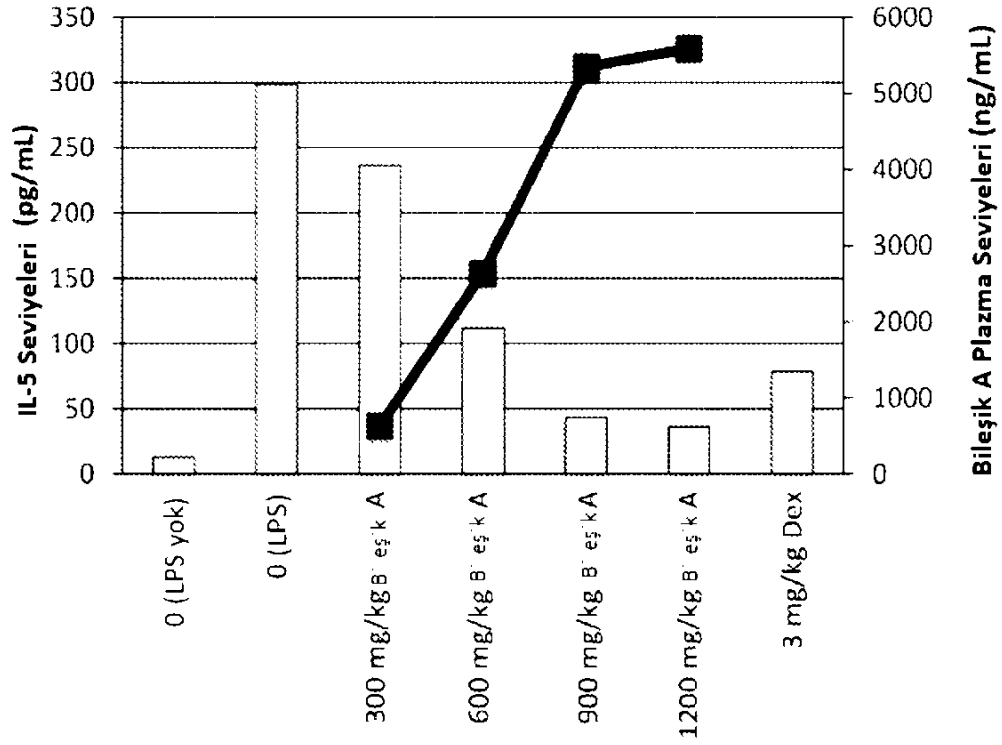


ŞEKİL 5

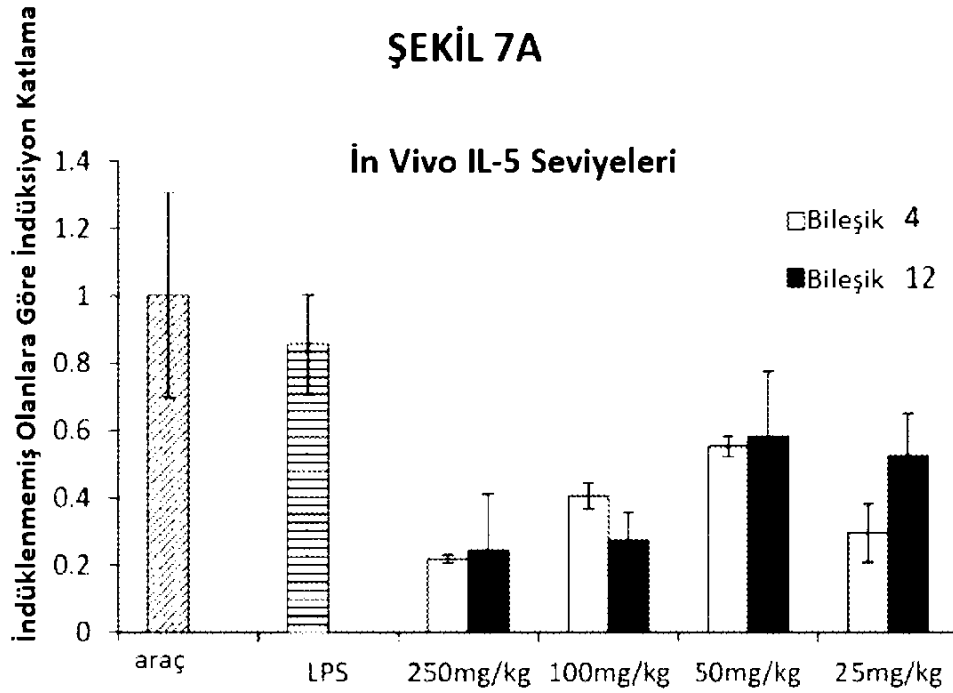


ŞEKİL 6

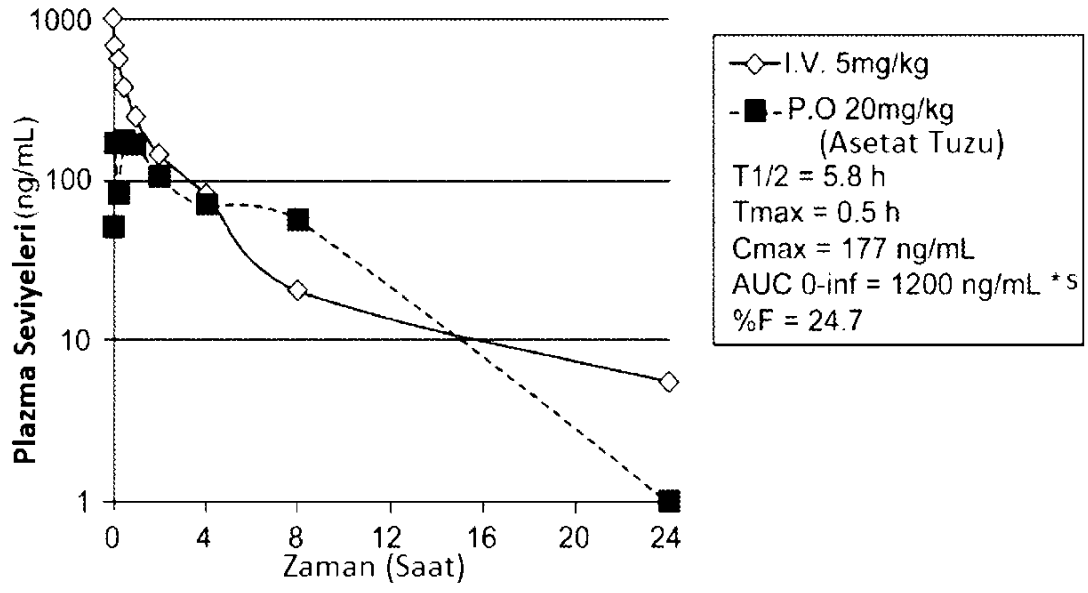
İn Vivo IL-5 Seviyeleri ve İlaç Plazma Seviyeleri



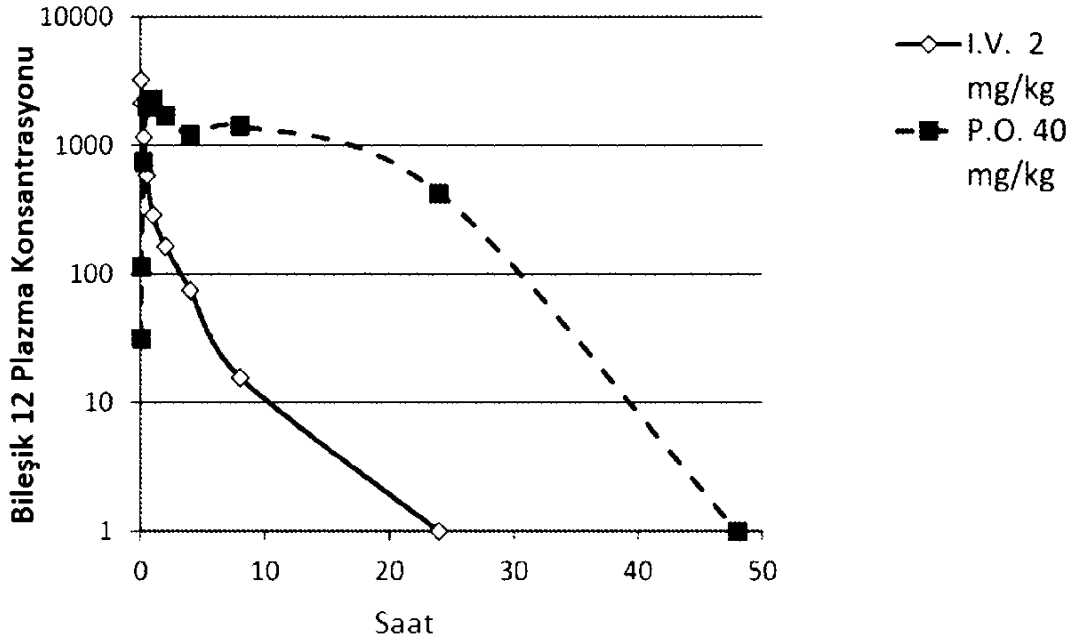
ŞEKİL 7A



ŞEKİL 7B



ŞEKİL 8



ŞEKİL 9