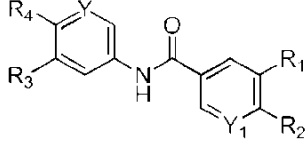


ÖZET**ABL1, ABL2 VE BCR- ABL1 AKTİVİTESİNİN İNHİBE EDİLMESİ İÇİN BENZAMİD
TUREVLERİ**

5 Mevcut buluş, Abelson proteini (ABL1), Abelson- ilişkili protein (ABL2) ve ilgili kimerik proteinlerin, özellikle BCR- ABL1'in tirozin kinaz enzimatik aktivitesini inhibe edebilen bileşikler ile ilgilidir. Buluş ayrıca buluşun bileşiklerinin hazırlanması için bir işlem, bu tür bileşikler içeren farmasötik preparatlar ve bu tür bileşiklerin kanserlerin tedavisinde kullanılma yöntemleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



(I)

5 burada:

R₁'in pirazolil olması; burada adı geçen pirazolilin süstitüe edilmemiş veya 1 ila 2 R₆ grubu ile süstitüe edilmiş olması;

R₂'nin pirolidinil olması; burada adı geçen pirolidinilin bir R₇ grubu ile süstitüe edilmiş olması;

10 R₃'ün hidrojen ve halo arasından seçilmesi;

R₄'ün, - SF₅ ve - Y₂- CF₂- Y₃ arasından seçilmesi;

R₆'nın görüldüğü her durumda bağımsız olarak hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropilden seçilmesi;

15 R₇'nin hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3- metilbütanoil) oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonilden seçilmesi;

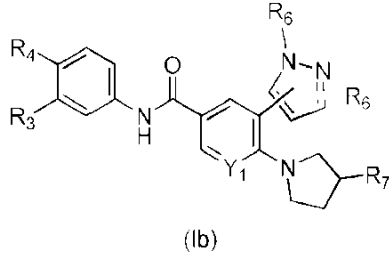
Y'nin, CH ve N'den seçilmesi;

20 Y₁'nin CH ve N'den seçilmesi;

Y₂'nin CF₂, O ve S(O)₀₋₂ arasından seçilmesi; ve

Y₃'ün hidrojen, kloro, floro, metil, diflorometil ve triflorometilden seçilmesidir.

2. İstem 1'e ait formül (Ib) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



burada:

R₃'ün hidrojen ve halo arasından seçilmesi;

R₄'ün, - SF₅ ve - Y₂- CF₂- Y₃ arasından seçilmesi;

- 5 R₆'nın, pirazolil halkasının bir azotuna bağlandığında, hidrojen, metil, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilmesi; ve R₆ pirazolil halkasının bir karbon atomuna bağlandığında hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilmesi;

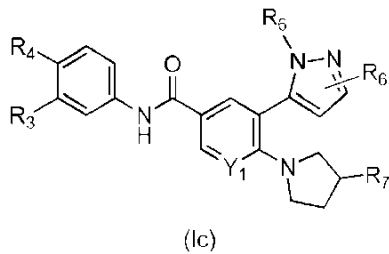
- 10 R₇'nin hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3- metilbütanoil) oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonilden seçilmesi;

Y₁'in CH ve N'den seçilmesi;

Y₂'nin CF₂, O ve S(O)₀₋₂ arasından seçilmesi;

- 15 Y₃'ün hidrojen, floro, kloro, metil, diflorometil ve triflorometilden seçilmesidir.

3. İstem 2'nin formül (Ic) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, özelliği;



burada:

- 20 R₃'ün hidrojen ve halo arasından seçilmesi;

R₄'ün, - SF₅ ve - Y₂- CF₂- Y₃ arasından seçilmesi;

R₆'nın, pirazolil halkasının bir azotuna bağlandığında, hidrojen, metil, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilmesi; ve R₆ pirazolil halkasının bir karbon atomuna bağlandığında hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilmesi;

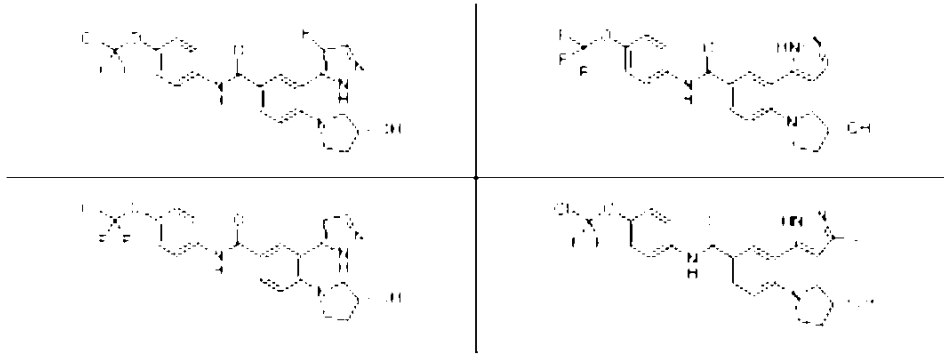
- 5 R₇'nin hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3- metilbütanoil) oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonilden seçilmesi;

Y₁'in CH ve N'den seçilmesi;

- 10 Y₂'nin CF₂, O ve S(O)₀₋₂ arasından seçilmesi;

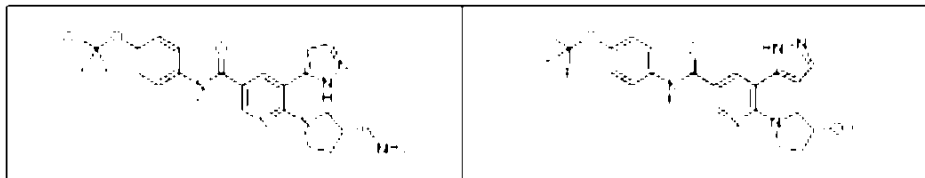
Y₃'ün hidrojen, floro, kloro, metil, diflorometil ve triflorometilden seçilmesidir.

4. İstem 3'e ait bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

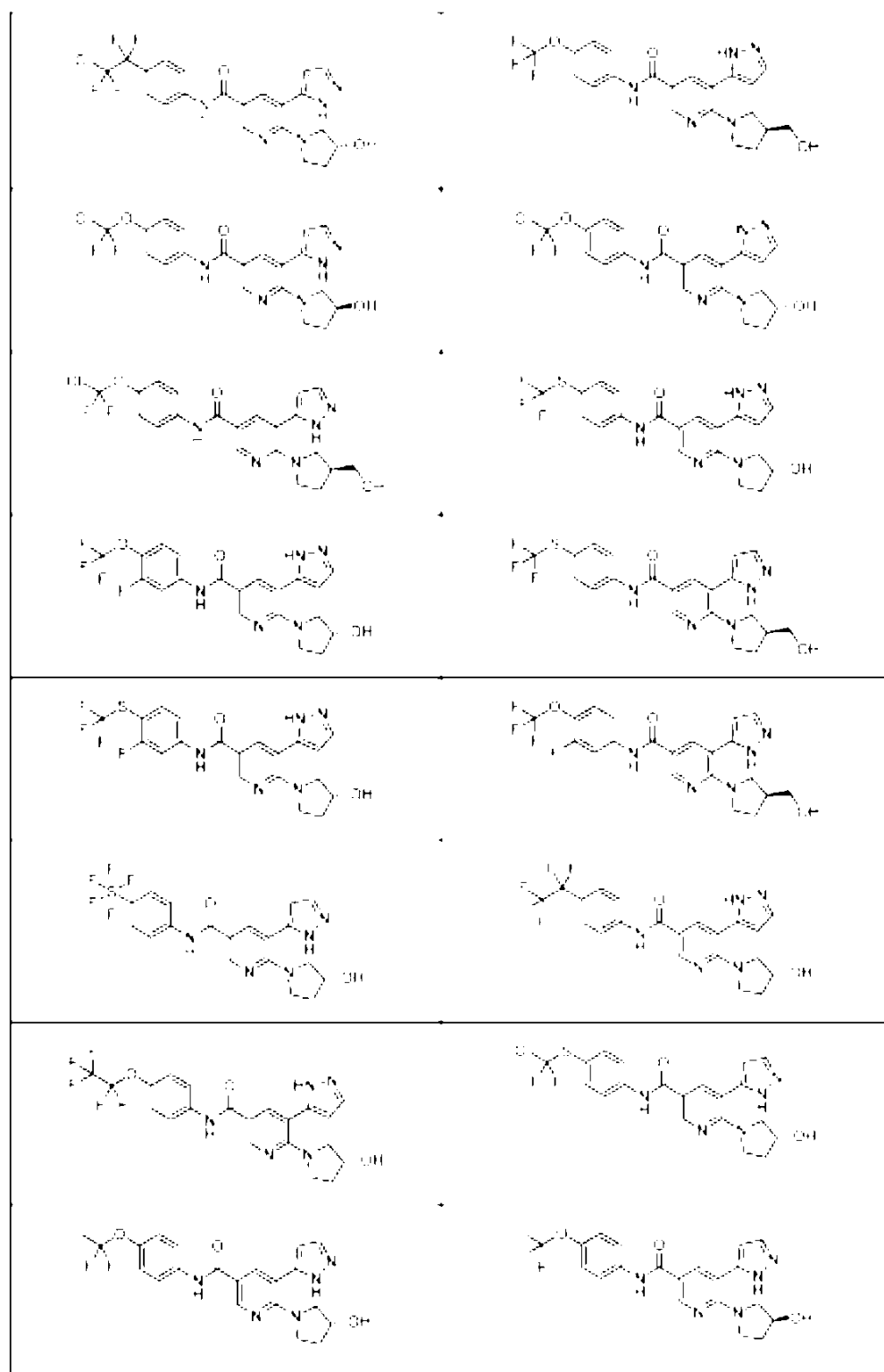


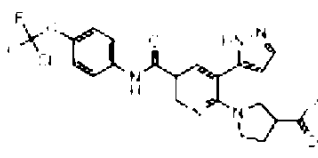
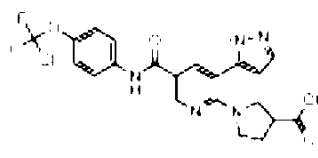
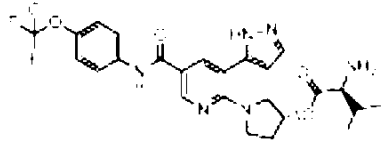
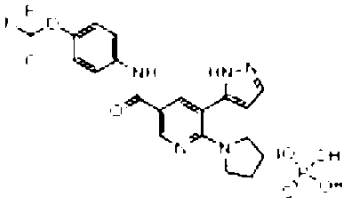
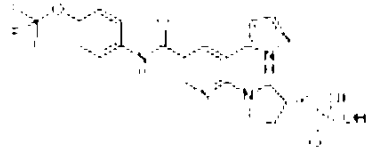
15

5. İstem 3'e ait bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

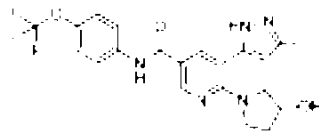
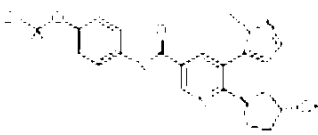
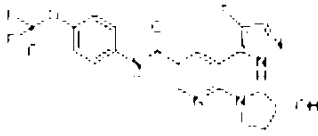
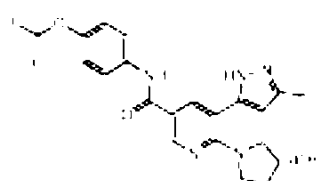


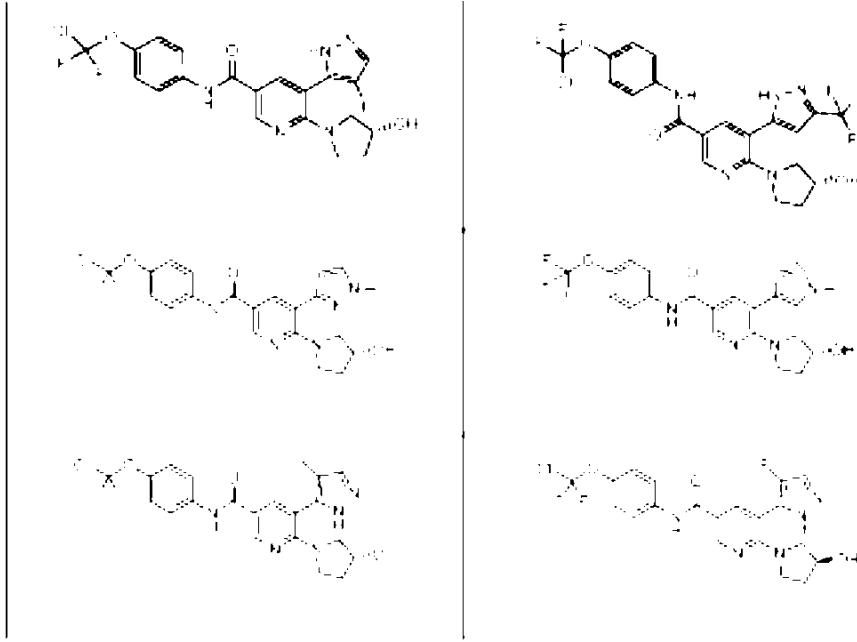
20



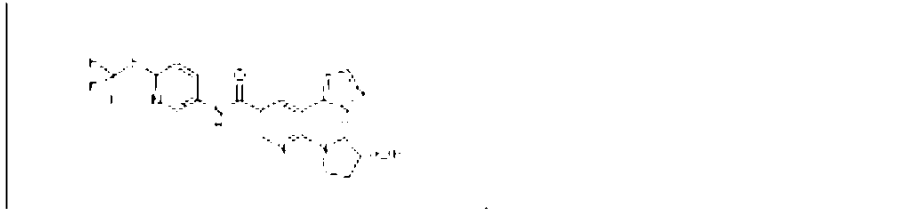
6. İstem 3'e ait bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

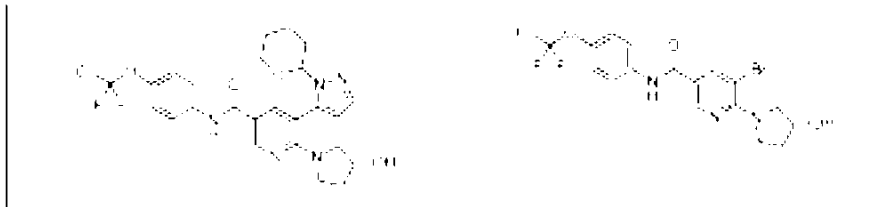


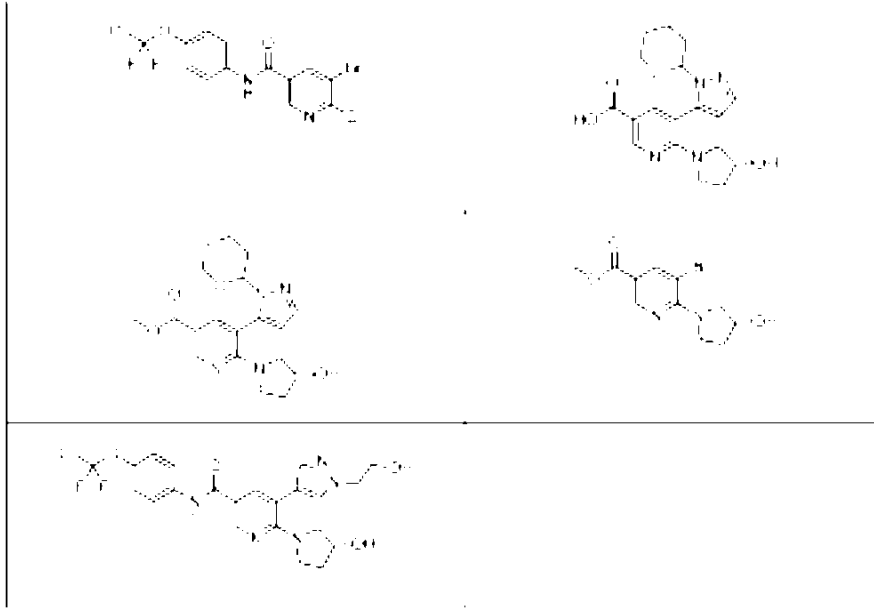
7. İstem 1'e ait bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

5



8. Bir bileşik olup, özelliği; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:





9. İstem 1'e göre bir bileşik olup, özelliği; (R)-N-(4-(klorodiflorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il) nikotinamid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.
- 5 10. Farmasötik bir bileşim olup, özelliği; (R)-N-(4-(klorodiflorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il) nikotinamidin amorf bir dispersiyonunu ve PVP VA64 ve Pharmacoat 603'ten seçilen 1 ila 2 eksipiyanı içermesidir.
11. İstem 10'a göre bileşim olup, özelliği; Pharmacoat 603'ün yüzdesinin % 30 ila % 45 aralığında, PVP VA64'ün yüzdesinin % 30 ila % 45 aralığında ve (R)-N-(4-klorodiflorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il) nikotinamidin yüzdesinin % 20 ila % 30 aralığında olmasıdır.
- 10 12. İstem 11'e göre bir bileşim olup, özelliği; Pharmacoat 603'ün yüzdesinin % 37.5, PVP VA64'ün yüzdesinin % 37.5 ve (R)-N-(4-(klorodiflüorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il) nikotinamidin yüzdesinin % 25 olmasıdır.
- 15 13. İstem 1 ila 9'dan herhangi birine göre bir formül (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; kanser tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.
14. İstem 13'e göre kullanım için formül (I)'e ait bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada söz konusu kanserin kronik miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemiden seçilen bir lösemi olmasıdır.
- 20

15. İstem 13 veya İstem 14'e göre kullanım için formül (I)'e ait bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib ve bafetinibden seçilen ek bir bileşik ile birlikte kullanılmasıdır.

16. İstem 15'e göre kullanım için formül (I)'e ait bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; adı geçen ek bileşik ile ardışık veya eşzamanlı olarak uygulanması, söz konusu ek bileşiğin nilotinib olmasıdır.

17. İstem 13 ila 16'dan herhangi birine göre kullanım için bir formül (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; burada söz konusu bileşiğin (R)-N-(4-(klorodiflorometoksi)fenil)-6-(3-hidroksipirolidin-1-il)-5-(1H-pirazol-5-il) nikotinamid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

18. Farmasötik bir bileşim olup, özelliği; bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile birlikte, İstem 1 ila 9'dan herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içermesidir.

15

20

25

TARİFNAME

ABL1, ABL2 VE BCR- ABL1 AKTİVİTESİNİN İNHİBE EDİLMESİ İÇİN BENZAMİD TUREVLERİ

Buluşun Alanı

5 Mevcut buluş, Abelson proteini (ABL1), Abelson- ilişkili protein (ABL2) ve ilgili kimerik proteinlerin, özellikle BCR- ABL1'in tirozin kinaz enzimatik aktivitesini inhibe edebilen bileşikler ile ilgilidir. Buluş ayrıca buluşun bileşiklerinin hazırlanması için bir işlem, bu tür bileşikler içeren farmasötik preparatlar ve bu tür bileşiklerin kanserlerin tedavisinde kullanılma yöntemleri ile ilgilidir.

Buluşun Arka Planı

ABL1 proteinin tirozin kinaz aktivitesi normalde, önemli bir rol oynayan N- uçlu SH3 alanının kapak bölgesi ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Bir düzenleyici mekanizma, miristoillen N- uçlu kapak glisin- 2 kalıntısını içerir ve daha sonra SHI katalitik alanında bir miristat bağlanma bölgesi ile etkileşir. Kronik myeloid lösemisinin (KML) bir
15 özelliği, bir hematopoietik kök hücrede t (9,22) karşılıklı kromozom translokasyonu ile oluşturulan Philadelphia kromozomudur (Ph). Bu kromozom, kimerik BCR- ABL1 proteinini kodlayan, N- uçlu kapaktan yoksun olan ve yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz alanına sahip BCR- ABL1 onkogenini taşımaktadır.

BCR- ABL1'in tirozin kinaz aktivitesini, Gleevec® / Glivec® (imatinib), Tasigna®
20 (nilotinib) ve Sprycel® (dasatinib) gibi ATP- rekabetçi bir mekanizma yoluyla inhibe eden ilaçlar, CML tedavisinde etkilidir, bazı hastalarda, SHI alanındaki mutasyonların inhibitör bağlanmasını bozduğu, ilaca dirençli klonların ortaya çıkması nedeniyle nüks görülmektedir. Tasigna® ve Sprycel®, Gleevec'e dirençli pek çok mutant BCR- ABL1 formuna karşı etkinliği sürdürse de, treonin- 315 kalıntısının bir izolösini (T315I) ile
25 değiştirildiği mutasyon, her üç ilaca karşı duyarsız kalır ve CML hastalarında tedaviye direncin gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle, T315I gibi BCR- ABL1 mutasyonlarının inhibe edilmesi, karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç olarak kalır. CML'ye ek olarak, BCR- ABL1 füzyon proteinleri, akut lenfositik lösemilerin bir yüzdesinde nedenseldir ve ABL kinaz aktivitesini hedefleyen ilaçlar da bu endikasyonda yararlıdır.

Miristoyl bağlanma yerini (allosterik inhibitörler olarak adlandırılır) hedefleyen ajanlar, BCR- ABL1 bozukluklarının tedavisi için potansiyele sahiptir (J. Zhang, F. J. Adrian, W. Jahnke, S. W. Cowan- Jacob, A. G. Li, R. E. Iacob4, T. Sim J. Powers, C. Dierks, F. Sun, G. - R. Guo, Q. Ding, B. Okram, Y. Choi, A. Wojciechowski, X. Deng, G. Liu, 5 G. Fendrich, A. Strauss, N. Vajpai, S. Grzesiek, T. Tuntland, Y. Liu, B. Bursulaya, M. Azam, P. W. Manley, J. R. Engen, G. Q. Daley, M. Warmuth. ,N. S. Gray. Allosterik ve ATP- bağlanma yeri inhibitörlerini birleştirerek BCR- ABL'yi hedefleme. Nature 2010; 463: 501- 6). ATP inhibitörü ve / veya allosterik inhibitör kullanımından kaynaklanan ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemek için, BCR- ABL1 ile ilişkili bozuklukların 10 tedavisi için her iki inhibitör tipinin kullanıldığı bir kombinasyon tedavisi geliştirilebilir. Özellikle, ATP bağlanma yeri, miristoil bağlanma yeri veya her iki yerin bir kombinasyonu aracılığıyla BCR-ABL 1 ve BCR-ABL 1 mutasyonlarının aktivitesini inhibe eden küçük moleküller veya bunların kombinasyonlarına ihtiyaç duyulur.

Ayrıca, ABL1 kinaz aktivitesinin inhibitörleri, metastatik girişimsel karsinomların ve pox 15 ve Ebola virüsleri gibi viral enfeksiyonların tedavisi için terapiler olarak kullanılma potansiyeline sahiptir.

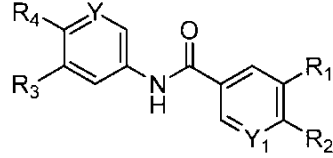
Mevcut buluşa ait bileşikler ayrıca, doğal tip ABL1'in anormal olarak aktive edilen kinaz aktivitesi ile bağlantılı CNS hastalıkları, özellikle nörodejeneratif hastalıklar (örneğin Alzheimer, Parkinson hastalıkları) gibi malign olmayan hastalıklar veya bozuklukları, 20 motonöronöron hastalıklar (amiyototik lateral skleroz), kas distrofileri, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar (diyabet ve pulmoner fibrozis), viral enfeksiyonlar, prion hastalıklarını içeren hastalıkları veya bozuklukları tedavi etme veya önleme potansiyeline de sahiptir.

WO 2004/005281 A1 tirozin kinazların inhibitörleri olarak süstitüe 25 pirimidinilaminobenzamidleri açıklar.

Eck M J vd . Current Opinion in Cell Biology, cilt21, no.2, 1 Nisan 2009, sayfa 288-295, BCR- Abl inhibitörleri Imatinib, Nilotinib ve Dasatinib ile ilgili bilgi vermektedir.

Buluşun Kısa Açıklaması

Bir yönde mevcut buluş, formül (I)'in bileşiklerini sağlar; burada:



(I)

5 R₁ pirazolildir; burada adı geçen pirazolil, sübstitüe edilmemiştir veya 1 ila 2 R₆ grupları ile sübstitüe edilir;

R₂ pirolidinildir; burada adı geçen pirolidinil bir R₇ grubu ile sübstitüe edilir;

R₃ hidrojen ve halo arasından seçilir;

R₄, -SF₅ ve -Y₂-CF₂-Y₃ arasından seçilir;

10 R₆ her durumda bağımsız olarak hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropilden seçilir;

R₇ hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3- metilbütanoil) oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonilden seçilir;

15 Y'nin, CH ve N'den seçilmesi;

Y₁ CH ve N'den seçilir;

Y₂ CF₂, O ve S(O)₀₋₂ arasından seçilir; ve

Y₃ hidrojen, kloro, floro, metil, diflorometil ve triflorometil arasından seçilir.

20 İkinci bir yönüyle bu buluş, bir veya daha fazla uygun ekşiyanla karışım halinde bir formül (I) bileşiğini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşim sağlar.

Formül I'in bileşikleri, BCR- ABL1 aktivitesinin hastalığın patolojisine ve / veya semptomolojisine katkıda bulunduğu bir hayvanda tedavide kullanım içindir.

Formül (I)'e ait bileşiklerin ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının hazırlanması için bir işlem açıklanmıştır.

Sekillerin Kısa Açıklaması

5 Şekil 1: PVP VA64 (% 37.5) ve Pharmacoat 603 (% 37.5) ile Örnek 9'un % 25'lik bir yüklemesine sahip Örnek 9'un amorf bir katı dispersiyon formülasyonu için (ölçüm için bir bakır kaynağı ($\lambda = 1.54\text{\AA}$) kullanılmıştır) X- ışını toz kırınım modeli (bkz. Örnek 41).

Şekil 2 - Subkutanöz KCL-22 ksenogreftleri olan hayvanlar, Örnek 9 ile günlük tedavi almışlardır. Doza bağımlı antitümör aktivitesi gösterilmiştir.

10 Şekil 3: KCL-22 hücreleri subkutanöz ksenogreftler olarak büyütülmüş ve dört hayvana 75mg / kg Nilotinib BID (günde iki kez) verilmiştir. Tümörler Nilotinib ile tedaviye direnç geliştirdiğinde, doz 30 mg / kg Örnek 9 BID olarak değiştirilmiştir. Nilotinib dirençli tümörlerin Örnek 9 ile tedavisi, tümörlerin gerilemesine yol açmıştır. Her çizgi ayrı bir hayvanı temsil eder.

15 Şekil 4: Subkutanöz KCL-22 ksenogreftleri olan hayvanlar 30 mg / kg Örnek 9 BID ve 75mg / kg Nilotinib BID'nin bir kombinasyon ile dozlanmıştır. Her çizgi ayrı bir hayvanı temsil eder. Tüm hayvanlarda tam tümör gerilemesi görülmüş ve çalışmanın sonuna kadar sürdürülmüştür.

Tanımlar

20 Burada daha önce kullanılan ve daha sonra kullanılan genel terimler, aksi belirtilmedikçe, bu açıklama bağlamında aşağıdaki anlamlara sahiptir; burada, nerede kullanılırsa kullanılsın, birbirinden bağımsız olarak daha genel terimler, daha spesifik tanımlarla değiştirilebileceği gibi, buluşun düzenlemelerinin daha ayrıntılı olarak tanımlanması için bu şekilde de kalabilir:

25 "Alkil", 1 ila 7 karbon atomuna (C_{1-7} alkil) veya 1 ila 4 karbon atomuna (C_{1-4} alkil) sahip olan dallanmış veya dallanmamış hidrokarbon gruplarını belirtir. Temsili alkil örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, metil, etil, n- propil, izo- propil, n- bütül, sek- bütül, izo- bütül, tert- bütül, n- pentil, izopentil, neopentil, n- heksil, 3- metilheksil, 2,2- dimetilpentil, 2,3- dimetilpentil, n, - heptil n- oktil n- nonil n- desil ve benzerleri bulunur.

30 Sübstitüe bir alkil, halojen, hidroksi veya alkoksi gruplarından seçilen bir veya daha fazla, örneğin bir, iki veya üç sübstitüenti içeren bir alkil grubudur. Halo- sübstitüe- alkil

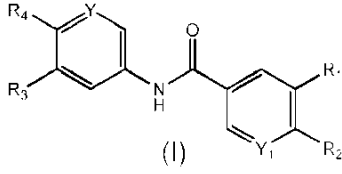
ve halo- sübstitüe- alkoksi, düz zincirli veya dallanmış olabilir ve metoksi, etoksi, diflorometil, triflorometil, pentafloroetil, diflorometoksi, triflorometoksi ve benzerlerini içerir.

"Aril", altı ila on halka karbon atomu içeren bir monosiklik veya kaynaşık bisiklik aromatik halka düzeneği anlamına gelir. Örneğin, aril, fenil veya naftil, tercih edilen şekliyle fenil olabilir. "Arilen", bir aril grubundan türetilmiş bir çift değerlikli radikal anlamına gelir.

"BCR- ABL1", kırılma kümesi bölgesi (BCR) geninin N- ucu eksonlarından ve Abelson ABL1) geninin ana C- ucu kısmından (ekson 2- 11) oluşturulan bir füzyon proteinini ifade eder. En yaygın füzyon transkriptleri, bir 210- kDa proteinini (p210 BCR- ABL1) kodlar, ancak daha nadir transkriptler bir 190- kDa proteinini (p190 BCR- ABL1) ve bir 230- kDa proteinini (p230 BCR- ABL1) kodlar. Bu proteinlerin ABL1 dizileri, doğal tip proteinde sıkı bir şekilde düzenlenen, ancak BCR- ABL1 füzyon proteinlerinde yapısal olarak aktifleştirilen bir ABL1 tirozin kinaz alanı içerir. Bu düzenlenmemiş tirozin kinaz, hücrelerin transformasyonu ve düzenlenmemiş proliferasyonuna yol açan çoklu hücrel sinyalleşme yolları ile etkileşir.

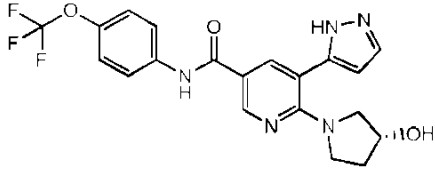
"BCR- ABL1 mutantları", Glu255 → Lisin, Glu255 → Valin, Thr315 → İzolösin, Met244 → Val, Phe317 → Leu, Leu248 → Val, Met343 → Thr, Gly250 → Ala, Met351 → Thr, Gly250 → Glu, Glu355 → Gly, Gln252 → His, Phe358 → Ala, Gln252 → Arg, Phe359 → Val, Tyr253 → His, Val379 → Ile, Tyr253 → Phe, Phe382 → Leu, Glu255 → Lys, Leu387 → Met, Glu255 → Val, His396 → Pro, Phe311 → Ile, His396 → Arg, Phe311 → Leu, Ser417 → Tyr, Thr315 → Ile, Glu459 → Lys ve Phe486- → Ser'i içeren BCR- ABL1'deki çok sayıda tek alan mutasyonunu ifade eder.

Buluşa ait bileşikler, NHC(O) grubunun bağlantı noktasına orto olan pozisyonda R₃ / R₄ sübstitüe halk üzerinde sübstitüsyona duyarlıdır. Örneğin, aşağıdaki formül (I) bileşiklerini karşılaştırın. Örnek 2'nin IC₅₀'si, InM (???), sırasıyla 1.6 ve 1.8 µM IC₅₀ ile birlikte bir kloro veya metil sübstitüsyonu ile karşılaştırılır:



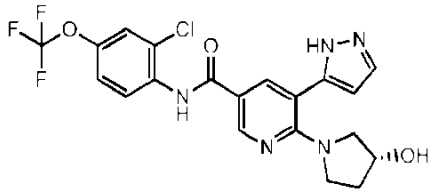
Kaliper ABL1 (64- 515) IC₅₀[μM]

Formül (I) bileşikleri

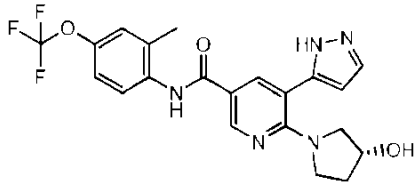


0.001

Örnek 2



1.6



1.8

"Halojen" (veya halo) tercih edilen şekliyle kloro veya floroyu temsil eder, fakat aynı zamanda bromo veya iyodo olabilir.

- GLEEVEC® (imatinib mesilatlar), KIT (CD117) - pozitif cerrahi olarak çıkartılamayan ve / veya metastatik malign gastrointestinal stromal tümörleri (GIST) olan hastaların tedavisinde endikedir. Ayrıca bunun, KIT (CD117) - pozitif GIST'in tam rezeksiyonunu takiben erişkin hastaları tedavi ettiği de belirtilmiştir. Kronik fazda Philadelphia kromozom pozitif kronik miyeloid lösemi (Ph + CML) tanısını yeni almış yetişkin ve pediatrik hastalarda ve patlama krizinde (BC) Ph + CML'li hastalarda, hızlandırılmış fazda (AP) veya interferon- alfa tedavisinin başarısızlığından sonra kronik fazda (CP) da tedavi için kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca sınırlı tedavi seçeneklerine sahip

olan aşağıdaki nadir hastalıkların tedavisi için hedeflenmiş bir ilaç olarak kullanılabilir: relaps veya refraktör Philadelphia kromozom- pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph + ALL); trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) gen yeniden düzenlemeleri ile ilişkili miyelodisplastik / miyeloproliferatif hastalıklar (MDS / MPD);

5 D816V c- KIT mutasyonu olmayan veya c- KIT mutasyon durumu bilinmeyen agresif sistemik mastositoz (ASM); FIP1L1- PDGFRα füzyon kinazı (mutasyon analizi veya CHIC2 allel silinmesinin FISH gösterimi) ile hipereozinofilik sendrom / kronik eozinofilik lösemi (HES / CEL) ve FIP1L1- PDGFRα füzyon kinazı negatif veya bilinmeyen HES ve / veya CEL hastaları için; ve cerrahi olarak çıkarılamayan, tekrarlayan ve / veya

10 metastatik dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).

TASIGNA® (nilotinib), kronik fazda yeni teşhis edilmiş Philadelphia kromozom pozitif kronik miyeloid lösemili (Ph + CML) yetişkin hastaların tedavisi için endikedir. Bu, diğer tedavilerden artık faydalanamayan veya imatinib (GLEEVEC®) dahil olmak üzere diğer tedavilere karşı intolerans gösteren veya imatinib (GLEEVEC) da dahil olmak üzere

15 başka tedaviler almış olan, ancak bunları tolere edemeyen yetişkinleri tedavi etmek için kullanılabilir.

SPRYCEL® (dasatinib), kronik kromozom pozitif (Ph +) kronik miyeloid lösemi (KML) tanısını yeni almış ve tedaviden yarar görmeyen veya diğer tedavilere karşı toleranssız olan veya bunların hepsine sahip yetişkinleri tedavi etmek için kullanılan reçeteli bir

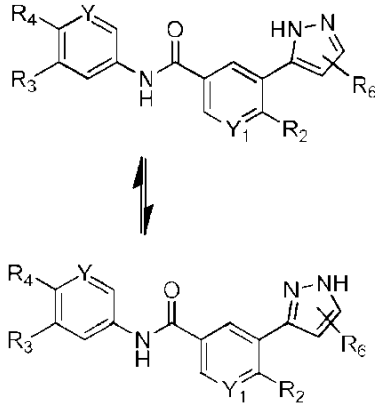
20 ilaçtır.

BOSULIF® (Bosutinib), kronik kromozom pozitif (Ph +) kronik miyeloid lösemi (KML) tanısını yeni almış ve tedaviden yarar görmeyen veya diğer tedavilere karşı toleranssız olan veya bunların hepsine sahip yetişkinleri tedavi etmek için kullanılan reçeteli bir

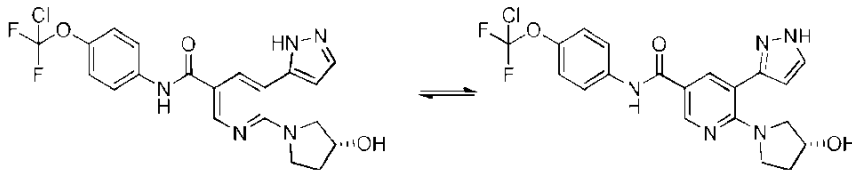
25 ilaçtır.

Formül (I)'e ait bileşikler, farklı izomerik formlara sahip olabilir. Örneğin, herhangi bir asimetrik karbon atomu (R) - , (S) - veya (R, S) - konfigürasyonunda, tercih edilen şekliyle (R) - veya (S) - konfigürasyonunda mevcut olabilir. Bir çift bağda veya özellikle bir halkada sübstitüentler, cis - (= Z-) veya trans (= E-) formunda mevcut olabilir. Bileşikler böylece izomerlerin karışımları veya tercih edilen şekliyle saf izomerler, tercih

30 edilen şekliyle saf diastereomerler veya saf enantiyomerler olarak mevcut olabilir. Aşağıdaki formül (I) bileşikleri tautomerik formda mevcut olabilirler:



Tautomerizm aşağıdaki spesifik örneklerle, yani (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (sağda aşağıdaki yapı), (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- 5 pirazol- 3- il) nikotinamidin (solda aşağıdaki yapı) bir tautomeri olması ve bunun tersi ile gösterilebilir:



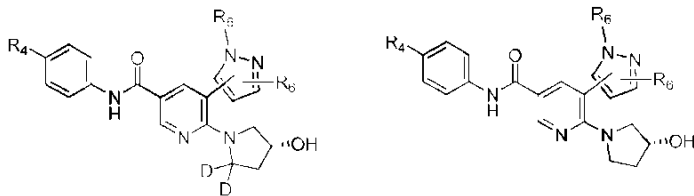
Çoğul form (örneğin, bileşikler, tuzlar) kullanıldığında, bunlar tekil formları da (örneğin, 10 tek bir bileşik, tek bir tuz) içerir. "Bir bileşik" teriminde "bir" belgisiz tanımlık olup, (örneğin bir farmasötik formülasyonda) formül (I) 'in birden fazla bileşiğinin (veya bunun bir tuzu) mevcut olması durumunu dışlamaz. "Bir", tercih edilen şekliyle "bir veya daha fazla", daha az tercih edilen şekliyle alternatif olarak "bir" şeklinde okunabilir.

Burada verilen formüller ayrıca, etiketlenmemiş formları ve ayrıca bileşiklerin izotopik 15 olarak etiketlenmiş formlarını temsil etme amaçlıdır. İzotopik olarak etiketlenmiş bileşikler, bir veya daha fazla atomun, seçilen bir atomik kütle veya kütle sayısına sahip bir atomla değiştirilmesi haricinde, burada verilen formüller ile tasvir edilen yapılara sahiptir. Buluşa ait bileşiklere dahil edilebilen izotop örnekleri, sırasıyla ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I gibi hidrojen, karbon, azot, 20 oksijen, fosfor, flor ve klor gibi izotopları içerir. Buluş, örneğin ^3H ve ^{14}C gibi radyoaktif izotopların veya gibi ^2H , ^{13}C gibi radyoaktif olmayan izotopların mevcut olduğu, burada tanımlanan çeşitli izotopik olarak etiketlenmiş bileşikler içerir. Bu izotopik olarak etiketlenmiş bileşikler, metabolik çalışmalar (^{14}C), reaksiyon kinetik çalışmaları

(örneğin, ^2H ya da ^3H), pozitron emisyon tomografisi (PET) veya ilaç veya substrat doku dağılımı analizleri dahil tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya hastaların radyoaktif tedavisi gibi saptama veya görüntüleme tekniklerinde faydalıdır. Özellikle, bir ^{18}F veya etiketli bileşik, PET veya SPECT çalışmaları için özellikle arzu edilebilir. Buluşa ait izotopik olarak etiketlenmiş bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel tekniklerle veya uygun izotopik olarak etiketlenmiş reaktifler kullanılarak ekteki Örnekler'de tarif edilenlere benzer işlemlerle hazırlanabilir.

Ayrıca, daha ağır izotoplar, özellikle döteryum ile süstitüsyon (yani, ^2H veya D), örneğin, in vivo yarı ömrün artması veya dozaj gereksinimlerinin azaltılması veya terapötik indekste bir iyileşme gibi daha büyük metabolik stabiliteden kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilir. Bu bağlamda döteryumun, buluşun bir bileşiğinin bir süstitüsyonu olarak kabul edildiği anlaşılmaktadır. Bu türden daha ağır bir izotopun, özellikle döteryumun konsantrasyonu, izotopik zenginleştirme faktörü ile tanımlanabilir. Burada kullanıldığı şekliyle "izotopik zenginleştirme faktörü" terimi, izotopik bolluk ile belirtilen bir izotopun doğal bolluğu arasındaki oran anlamına gelir. Bu buluşa ait bir bileşikte bir süstitüsyonun döteryum olarak adlandırılması durumunda, bu bileşik belirlenmiş her bir döteryum atomu için en az 3500 (her belirlenmiş döteryum atomunda % 52.5 döteryum katılımı), en az 4000 (% 60 döteryum katılımı), en az 4500 (% 67.5 döteryum katılımı), en az 5000 (% 75 döteryum katılımı), en az 5500 (% 82.5 döteryum katılımı), en az 6000 (% 90 döteryum katılımı), en az 6333.3 (% 95 döteryum katılımı), en az 6466.7 (% 97 döteryum katılımı), en az 6600 (% 99 döteryum katılımı) veya en az 6633.3'lük (% 99.5 döteryum katılımı) bir izotopik zenginleştirme faktörüne sahiptir.

Örneğin, burada R_3 'ün hidrojen ve Y'nin CH olduğu bir formül Ib bileşiği için gösterildiği gibi pirolidinil halkasına döteryum katabilir:

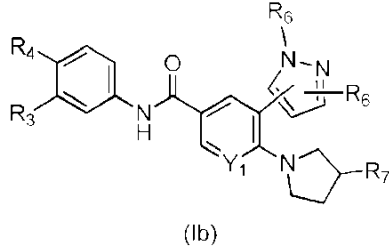


Bu döteryumlu form, döteryumlanmamış formla (yukarıda, sağda) karşılaştırıldığında, metabolik dönüşüme (yukarıda, solda) daha az eğilimlidir.

Tercih Edilen Düzenlemelerin Açıklaması

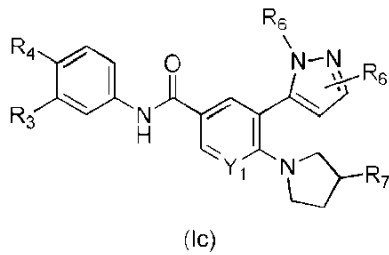
Mevcut buluş, allosterik, miristoil bağlanma bölgesi boyunca BCR- ABL1 veya BCR- ABL1 mutantlarının aktivitesini inhibe edebilen bileşikler ile ilgilidir.

Bir düzenleme, buluşun bileşikleri ile bağlantılı olarak, formül (Ib) 'nin bileşikleri:



- 5 burada: R₃ hidrojen ve halo arasından seçilir; R₄ - SF₅ ve - Y₂- CF₂- Y₃ arasından seçilir; R₆ pirazolil halkasının bir azotuna bağlandığında, hidrojen, metil, hidroksi- etil, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilir; ve R₆ pirazolil halkasının bir karbon atomuna bağlandığında hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilir; R₇ hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3 - metilbutanoil) oks, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonoksi, siyano ve amino- karbonil arasından seçilir; Y₁ CH ve N arasından seçilir; Y₂ CF₂, O ve S (O)_{0- 2} arasından seçilir; Y₃ hidrojen, floro, kloro, metil, diflorometil ve triflorometil arasından seçilir; veya bunların
- 10
- 15 farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

Başka bir düzenleme formül (Ic) 'ye ait bileşikler:



- 20 burada: R₃ hidrojen ve halo arasından seçilir; R₄ - SF₅ ve - Y₂- CF₂- Y₃ arasından seçilir; R₆ pirazolil halkasının bir azotuna bağlandığında, hidrojen, metil, hidroksi- etil, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilir; ve R₆ pirazolil halkasının bir karbon atomuna bağlandığında hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropil arasından seçilir; R₇ hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3 - metilbutanoil)

oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonil arasından seçilir; Y_1 CH ve N arasından seçilir; Y_2 CF_2 , O ve S (O)₀₋₂ arasından seçilir; Y_3 hidrojen, floro, kloro, metil, diflorometil ve triflorometil arasından seçilir; veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

- 5 Başka bir düzenleme, formül (I) 'e ait bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır, burada R_1 pirazolildir; burada adı geçen pirazolil, süstitüe edilmemiştir veya 1 ila 2 R_6 grupları ile süstitüe edilmiştir.

Başka bir düzenlemede, R_1 süstitüe edilmemiş bir pirazolildir.

Başka bir düzenlemede, R_1 bir R_6 grubu ile süstitüe edilmiş pirazolildir.

- 10 Başka bir düzenlemede, R_1 iki R_6 grubu ile süstitüe edilmiş pirazolildir.

Başka bir düzenlemede, R_2 bir R_7 grubu ile süstitüe edilmiş pirolidin- 1- ildir.

Başka bir düzenlemede Y , CH ve N arasından seçilir.

Başka bir düzenlemede, Y , N'dir.

Başka bir düzenlemede Y , CH'dir.

- 15 Başka bir düzenlemede, Y_1 CH ve N arasından seçilir.

Başka bir düzenlemede, Y_1 N'dir.

Başka bir düzenlemede Y_1 CH'dir.

Aşağıdaki diğer düzenlemeler, formül (I), (Ib) veya (Ic) 'den herhangi birinin bileşimleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları için geçerlidir.

- 20 Başka bir düzenlemede, R_3 hidrojen ve halo arasından seçilir.

Başka bir düzenlemede, R_4 - SF_5 ve - $Y_2-CF_2-Y_3$ arasından seçilir.

Başka bir düzenlemede, R_4 klorodiflorometoksidir.

Başka bir düzenlemede, R_4 triflorometoksidir.

- 25 Başka bir düzenlemede, R_6 her durumda bağımsız olarak hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropilden seçilir.

Başka bir düzenlemede, R_6 pirazolil halkasının bir azotuna bağlandığında, hidrojen, metil, hidroksi- etil, floro- etil, etil ve siklopropilden seçilir.

Başka bir düzenlemede, R₆pirazolil halkasının bir karbon atomuna bağlandığında hidrojen, hidroksi, metil, metoksi, siyano, triflorometil, hidroksi- metil, halo, amino, floro- etil, etil ve siklopropilden seçilir.

- 5 Başka bir düzenlemede, R₇ hidroksi, metil, halo, metoksi, hidroksi- metil, amino, metil- amino, amino- metil, triflorometil, 2- hidroksipropan- 2- il, metil- karbonil- amino, dimetil- amino, 2- amino- 3- metilbütanoil) oksi, karboksi, metoksi- karbonil, fosfonooksi, siyano ve amino- karbonilden seçilir.

Başka bir düzenlemede, Y₂ CF₂, O ve S (O)₀₋₂ arasından seçilir.

Başka bir düzenlemede, Y₂ O'dur.

- 10 Başka bir düzenlemede, Y₂ CF₂'dir.

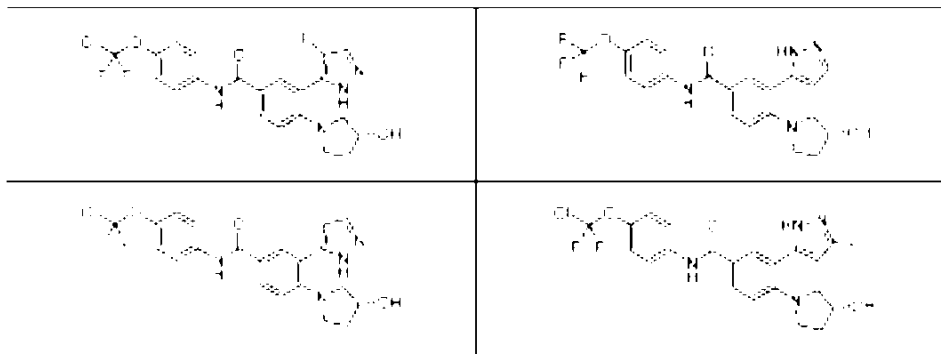
Başka bir düzenlemede, Y₂ S (O)₀₋₂'dir.

Başka bir düzenlemede, Y₃ hidrojen, kloro, floro, metil, diflorometil ve triflorometil arasından seçilir.

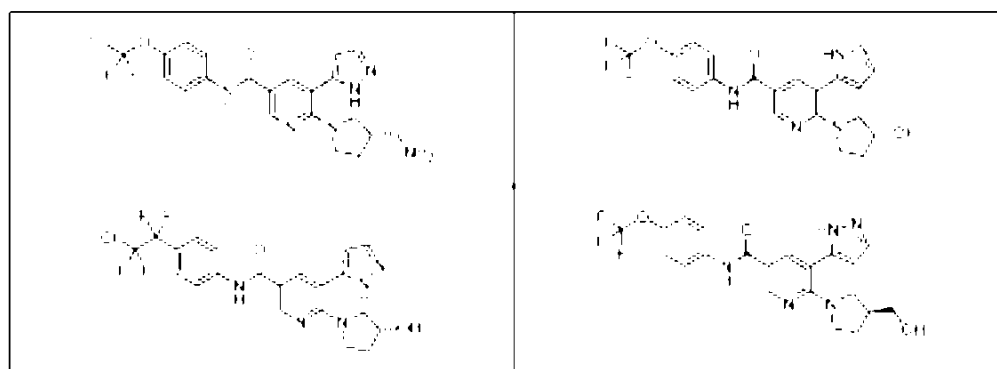
Başka bir düzenlemede, Y₃ klorodur.

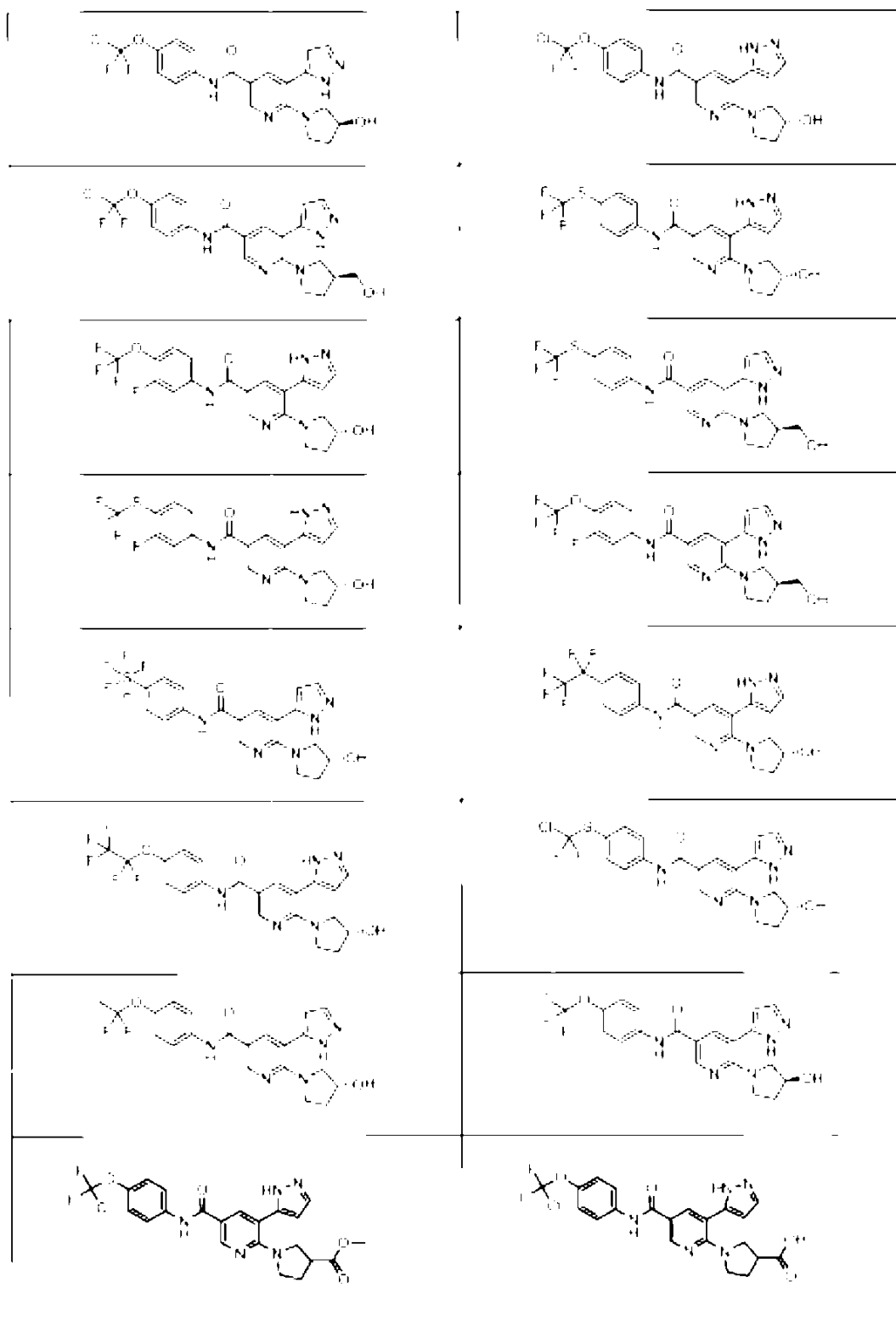
- 15 Başka bir düzenlemede, Y₃ florodur.

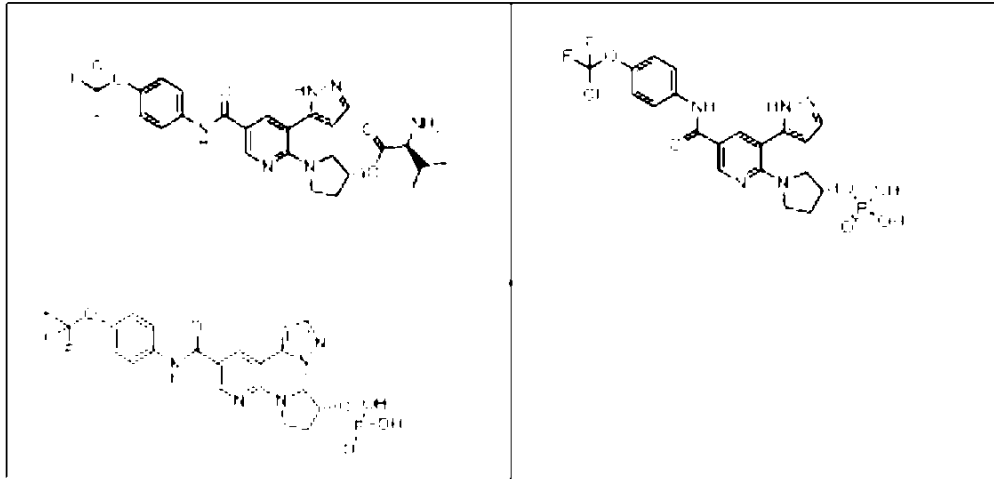
Başka bir düzenlemede, aşağıdakilerden seçilen bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bulunur:



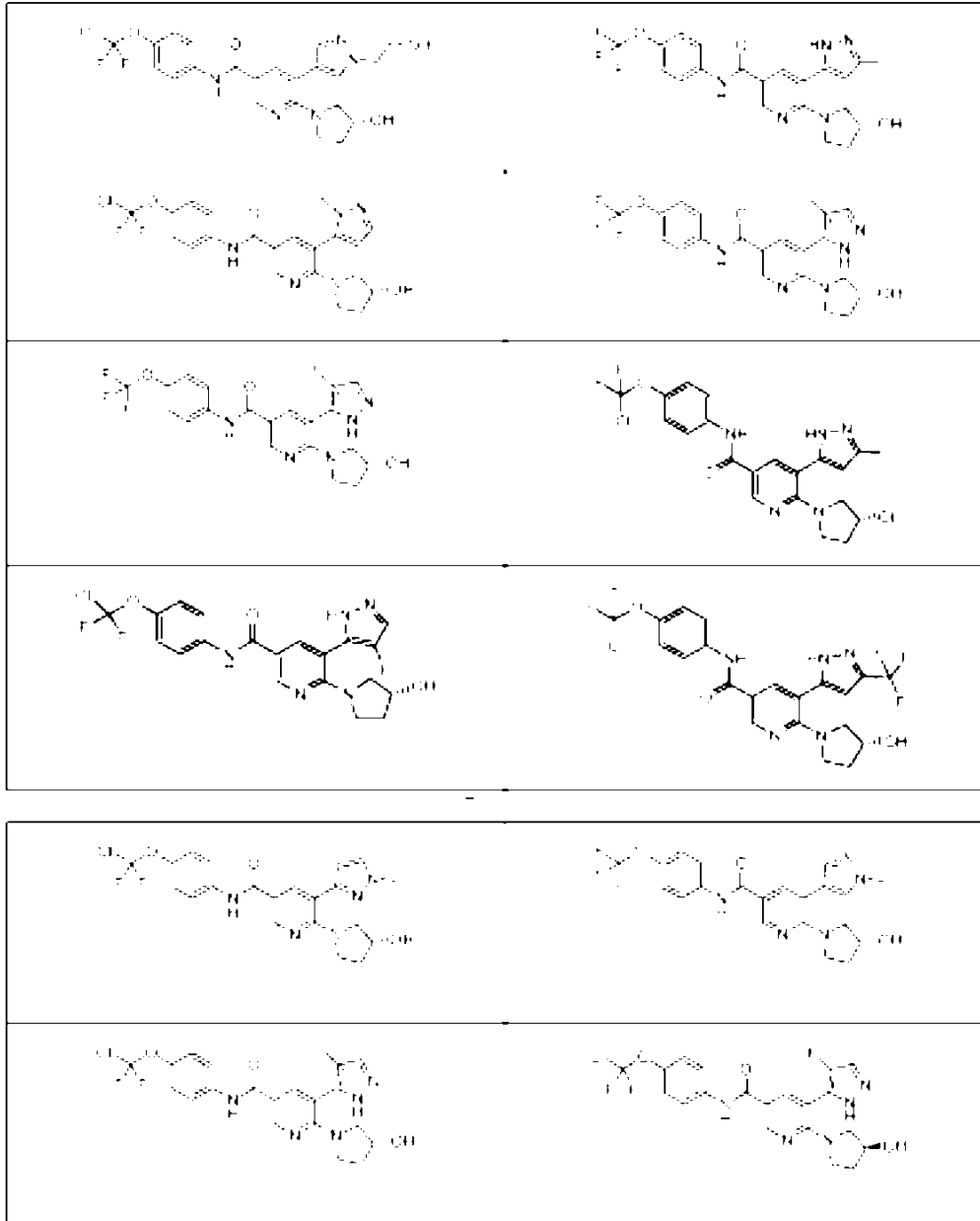
Başka bir düzenlemede, aşağıdakilerden seçilen bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bulunur:







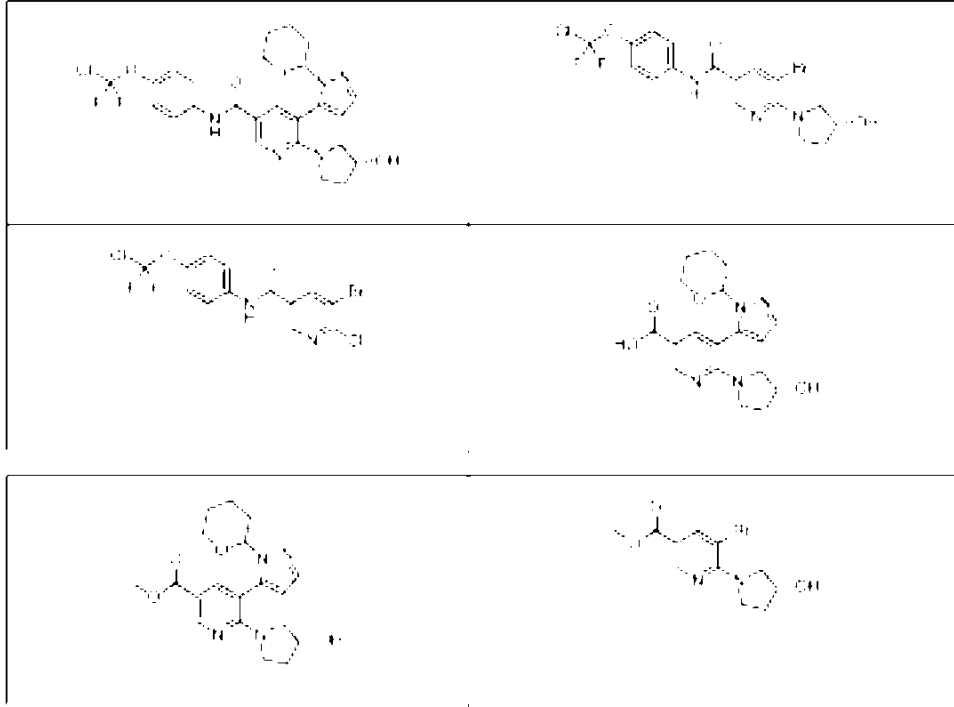
Başka bir düzenlemede, aşağıdakilerden seçilen bileşikler veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bulunur:



Başka bir düzenlemede aşağıda gösterilen bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu bulunur:



Başka bir düzenlemede aşağıdakiler arasından seçilen bileşikler bulunur:



Farmakoloji ve Kullanım

- 5 Aşağıdaki "Analiz" bölümünde açıklanan inhibe edici çalışmalar temelinde, buluşa göre bir formül (I) bileşiği, özellikle BCR- ABL1 aktivitesine bağlı bozukluklara karşı terapötik etkinliği gösterir. Özellikle mevcut buluşa ait bileşikler, BCR- ABL1'in allosterik veya miristoyl bağlanma bölgesini (doğal tip BCR- ABL1 ve / veya mutasyonları dahil) inhibe eder.
- 10 BCR- ABL1'in bir ATP- rekabetçi inhibitörünün, BCR- ABL1'in bir allosterik inhibitörü ile birleştirilmesi, BCR- ABL1 + KCL-22 hücrelerinde kazanılmış direnci in vitro olarak geciktirir. Şaşırtıcı bir şekilde, bu buluşun bir bileşiği ile 3- 4 gün tedavi edilen BCR- ABL1 + KCL-22 hücreleri, yaklaşık 28 gün sonra edinilmiş bir dirence sahip olmuştur, oysa ki nilotinib veya dasatinib ile 3- 4 gün tedavi edilen aynı hücreler yalnızca 18- 21
- 15 gün sonra edinilmiş bir direnç sergilemiştir. Daha da şaşırtıcı olarak, BCR- ABL1 + KCL-22 hücreleri, 3- 4 gün buluşa ait bir bileşik ve nilotinib veya dasatinib kombinasyonu ile tedavi edildiğinde, en azından ilk 60 günde edinilmiş direnç gözlenmemiştir. Bu nedenle, bu buluşun miristoyl- bağlama bölgesi bileşikleri, ATP bağlanma bölgesine bağlanan BCR- ABL1 inhibitörleri ile kombinasyon halinde,
- 20 CML'de BCR- ABL1 füzyon proteinleri ve ALL ve AML gibi diğer hematolojik

malignitelerin alt kümeler durumunda olduğu gibi ABL1 kinaz aktivitesinin yukarı regülasyonunu içeren proliferatif hastalıkların tedavisi için özellikle önemlidir.

Karsinom hücreleri, tümör invazyonu ve metastazı sırasında ekstra hücrel matrisi bozmak için invadopodiyi kullanır. Invadopodia düzeneği ve fonksiyonunun farklı aşamalarını düzenleyen SRC kaynaklı invadopodia oluşumu için ABL kinaz aktivitesi gereklidir. Bu nedenle, buluşun bileşikleri, ABL1 inhibitörleri olarak, metastatik invaziv karsinomların tedavisi için terapiler olarak kullanılma potansiyeline sahiptir.

ABL1 kinazın bir allosterik inhibitörü Glioblastoma dahil olmak üzere beyin kanserlerini tedavi etmek için kullanılabilir, ki bu hastaların bir alt kümesinde ABL1 ifadesinin immünohistokimyasal olarak algılanabilir olduğu en yaygın ve en saldırgan kötü huylu birincil beyin tümörüdür (Haberler C, Gelpi E, Marosi C, Rössler K, Birner P, Budka H, Hainfellner JA. Immunohistochemical analysis of platelet- derived growth factor receptor- alpha, - beta, c- KIT, ABL1, and ABL2 proteins in glioblastoma: possible implications for patient selection for imatinib mesylate therapy. J Neurooncol.2006

Ocak; 76 (2): 105- 9). Bununla birlikte, Gleevec® ile yapılan klinik çalışmalar glioblastoma sahip hastalarda (Reardon DA, Dresemann G, Taillibert S, Campone M, van den Bent M, Clement P, Blomquist E, Gordower L, Schultz H, Raizer J, Hau P, Easaw J, Gil M, Tonn J, Gijtenbeek A, Schlegel U, Bergstrom P, Green S, Weir A, Nikolova Z. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. Br J Cancer.2009 Aralık 15;101(12): 1995-2004; Razis E, Selvaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera- Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. Clin Cancer Res.2009 Ekim 1; 15 (19): 6258- 66; Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol.2005 Ekim; 16 (10): 1702- 8),

muhtemelen ilacın zayıf beyin intratümöral maruziyeti ve müdahale edilmeyen kan-beyin bariyeri varlığından dolayı başarısız olmuştur (Holdhoff vd. , J Neurooncol.2010; 97 (2): 241- 5). Gleevec®'in kan- beyin bariyeri boyunca taşınmasının, aslında, prelinik çalışmalarda P- glikoprotein gibi aktif akıntı taşıyıcıları tarafından sınırlandırıldığı gösterilmiştir. Bu dasatinib için de geçerlidir (Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. P- glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. J Pharmacol Exp Ther.2009 Eylül; 330

(3): 956- 63). Işınlamanın kan- beyin bariyeri açıklığını arttırdığı bilinmektedir. Fare modellerinde Gleevec®'e karşı glioblastom multiform yanıtı, Gleevec® günlük ışınlama ile birlikte uygulandığında tümör büyümesinde gecikme ve sağkalımda bir artış ile ilişkili olmuştur (Geng L, Shinohara ET, Kim D, Tan J, Osusky K, Shyr Y, Hallahan DE. STI571 (Gleevec), glioblastomun ışınlanmış fare modellerinde tümör büyümesinde gecikme ve sağkalımı artırır. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2006 Ocak 1; 64 (1): 263-71). Bu nedenle, yüksek beyin maruziyetine sahip yeni bir ABL1 inhibitörü, glioblastom ve diğer beyin kanserleri için sağlam bir terapötik yaklaşımı temsil etmektedir.

CNS- CML: Gleevec® ile tedavi edilen bazı CML hastalarında, CNS Blast krizi ve başarısızlığı bildirilmiştir ve bu, Gleevec®'in zayıf beyin maruziyeti ile açıklanabilir. (Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. *J Clin Oncol.*2006 Aug 20;24(24):4028- 9; Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: report of two cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.*2011 Mar, 27 (1): 51- 4). Aslında, CML hastalarında Gleevec®'in konsantrasyonu plazmaya kıyasla CNS'de çok daha düşüktür (~100 kat) (Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarsz RT. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI- 571). *Leuk Lymphoma.*2004 Nisan; 45 (4): 695-8). Bu nedenle, yüksek beyin maruziyetini gösteren mevcut buluştan ABL1 inhibitörleri, CNS- CML dahil olmak üzere CML'ye karşı tedavilerin geliştirilmesi için geçerli bir yaklaşımı temsil etmektedir.

Buluşun bileşikleri virüslerin tedavisinde faydalı olabilir. Örneğin, viral enfeksiyonlara, pox virüsleri ve Ebola virüsü durumunda olduğu gibi ABL1 kinaz aktivitesi ile aracılık edilebilir. Gleevec® ve Tasigna®'ın enfekte olmuş hücrelerden in vitro olarak Ebola viral partiküllerinin salınmasını durdurduğu gösterilmiştir (Kalman, Daniel; Bornmann, William Gerard, Methods of use of non- ATP competitive tyrosine kinase inhibitors to treat pathogenic infection, *PCT Int. Appl.*2007, WO 2007002441; Garcia Mayra; Cooper Arik; Shi Wei; Bornmann William; Carrion Ricardo; Kalman Daniel; Nabel Gary J. Productive Replication of Ebola Virus Is Regulated by the ABL1 Tyrosine Kinase.

Science translational medicine 2012;4:123ra24). Bu nedenle, ABL1 kinazı inhibe eden mevcut buluşa ait bileşiklerin, patojenin replikasyon yeteneğini azaltması beklenebilir.

Buluşa ait bileşikler nöral dejenerasyonun tedavisi için de faydalı olabilir. Doğal ABL1 tirozin kinazı sağlıklı yetişkin beyinde nispeten sessiz kalırken, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (AD), frontotemporal demans (FTD), Pick hastalığı, Niemann- Pick tipi C hastalığı (NPC) gibi nörodejeneratif hastalıklar ve diğer dejeneratif, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ve yaşlanma da dahil olmak üzere CNS hastalıklarına sahip hastaların beyinde aktive edilebilir.

Parkinson hastalığı, E3 ubiquitin ligaz, parkin'deki mutasyonlardan kaynaklanan en yaygın ailevi otozomal resesif forma sahip ikinci en yaygın kronik nörodejeneratif hastalıktır. Son çalışmalar, sporadik Parkinson hastalığı olan hastaların striatumunda aktif ABL1 / ABL2 bulunduğunu göstermiştir. Eşzamanlı olarak, parkin, ubiquitin ligazının ve parkin substratlarının birikmesiyle gösterildiği üzere sitoprotektif aktivitelerin kaybına neden olacak şekilde tirozin- fosforile olmuştur (Ko HS, Lee Y, Shin JH, Karuppagounder SS, Gadad BS, Koleske AJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM. Phosphorylation by the c- Abl protein tyrosine kinase inhibits parkin's ubiquitination and protective function. Proc Natl Acad Sci U S A.2010 Eylül 21;107(38):16691- 6; Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, Roberts JL, Kahle PJ, Clark RA, Li S. Novel regulation of parkin function through c- Abl- mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. J Neurosci.2011 Ocak 5; 31 (1): 157- 63). Bu iki çalışma, hem in vitro hem de in vivo olarak, Parkinson hastalığının hücre veya hayvan modellerinde, ABL1 kinazın veya genetik ABL1 nakavtının farmakolojik inhibisyonunun, parkin tirozin fosforilasyonunu önlediğini ve E3 ligaz aktivitesini ve sitoprotektif fonksiyonunu yeniden sağladığını göstermiştir. Bu sonuçlar parkinin ABL1'e bağlı tirozin fosforilasyonunun, sporadik PD'de parkin fonksiyonunun ve hastalık ilerlemesinin kaybına yol açan önemli bir post-translasyonel modifikasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, buluşun bileşiklerinin ABL1'in miristat bağlanma bölgesini inhibe etme yeteneklerinin, Parkinson hastalığının ilerlemesini bloke etmek için yeni terapötik fırsatlar sunması beklenebilir.

Alzheimer hastalığı iki ana özellik ile karakterizedir: amiloid plak gelişmesine neden olan nörotoksik amiloid- β 'nın hücre dışı birikimi ve nörofibriler yumakların (NFT'ler) gelişimine katkıda bulunan hiperfosforile tau'nun hücre içi birikimi.

Gleevec® ile doğal tip gine domuzu beyinde ve hücre modellerinde intratekal tedavi sonrası amiloid- β seviyesi azalır (Netzer WJ, Dou F, Cai D, Veach D, Jean S, Li Y, Bornman WG, Clarkson B, Xu H, Greengard P. Gleevec inhibits beta- amyloid production but not Notch cleavage. Proc Natl Acad Sci U S A.2003 14 Ekim; 100 (21): 12444- 9). Aynı grup, Gleevec®'in, gama- sekretaz substratı APP- CTF ile GSAP etkileşimini önleyen yeni bir mekanizma aracılığıyla amiloid- β - düşürücü etkiyi sağladığını ileri sürmüştür (O, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. Gamma- secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature.2010 Eyl 2; 467 (7311): 95- 8). Bu çalışmada Gleevec®'in GSAP / APP- CTF'yi inhibe etme etkisi sadece mikromolar konsantrasyonlarda görülmüştür. Başka bir grup, APP'nin hücre içi alanının tirozin fosforilasyonunun (ör. Tyr682), in vivo amiloid- β oluşumunu hızlandıran amiloidojenik APP işlemini düzenlediğini göstermiştir (Barbagallo AP, Weldon R, Tamayev R, Zhou D, Giliberto L, Foreman O, D'Adamio L. Tyr(682) in the intracellular domain of APP regulates amyloidogenic APP processing in vivo. PLoS One.2010 Kasım 16, 5 (11): e15503). Diğer çalışmalar, APP'nin ABL1 onkogeninin yapısal olarak aktif bir formunu ifade eden hücrelerde tirozin- fosforile olduğunu göstermiştir (Zambrano N, Bruni P, Minopoli G, Mosca R, Molino D, Russo C, Schettini G, Sudol M, Russo T. Beta- amiloid öncü proteini APP, Abl protonkojeninin yapısal olarak aktif bir formunu ifade eden hücrelerde tirozin- fosforile edilir. J. Biol Chem.2001 Haziran 8; 276 (23): 19787- 92). Bu veriler, toksik amiloid- P peptidinin ve daha sonra amiloid plakların oluşumu için bir ABL1- bağımlı amiloidojenik APP işlemini göstermektedir. Bu nedenle, bir ABL1 inhibitörünün Alzheimer hastalarında amiloid plak oluşumunu azaltması beklenir.

Tau'nun, hücre modellerinde 18, 197, 310 ve 394'deki tirosinlerde ABL1 kinaz tarafından fosforile edildiği gösterilmiştir ve tau pY394'ün, AD'li hastaların beyindeki NFT lezyonlarında mevcut olduğu gösterilmiştir.

ABL1, aktivasyonun bir göstergesi olan Y412'deki fosforilasyonu ile, ki bu granülovaküoler dejenerasyonu birlikte lokalize eder veya T735'deki fosforilasyonu ile, ki bu GVD'ye ek olarak tipik lezyonlar, amiloid plaklar, nörofibriler yumaklarla (NFT'ler) birlikte lokalize olur, gösterildiği üzere sporadik Alzheimer hastalığı olan hastaların beyinde aktive edilir. Amiloid- β ve oksidatif stres, nöronal kültürlerde ABL1 kinazı aktive eder ve fibrillar amiloid peptidinin intraserebral enjeksiyonu, ABL1'in ve bir aşağı

akış efektorü p73'ün artan ifadesine yol açar. Transgenik fareler (AD'nin APP / Swe fare modeli), beyinlerinde daha yüksek ABL1 seviyeleri göstermiştir ve bu fareler ABL1 inhibitörü Gleevec® ile tedavi edildiğinde, beyinlerinde tau fosforilasyonu azalmıştır. On beyin nöronlarında yapısal olarak aktif ABL1 ifade eden transgenik bir fare modeli, 5 beyinde tau'nun nöronal kaybı, şiddetli nöroinflamasyon ve tirozin fosforilasyonu sergilemiştir (inceleme için bkz. Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c- Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci.2011 Kasım;45(3):445- 52).

Tüm bu sonuçlara dayanarak, lezyonların, amiloid plakların ve nörofibriler yumakların gelişimi için Alzheimer patogeneğinde ABL1 kinazın rolü için bir kanıt bulunmaktadır.

10 Ayrıca, aktif ABL1, N279K ve P301L mutasyonları ile birlikte frontotemporal demansa sahip hastaların beyni de dahil olmak üzere sporadik Alzheimer'ın yanı sıra diğer tauopatilerde de mevcuttur (inceleme için bkz. Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c- Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci.2011 Kasım;45(3):445- 52).

Bu nedenle, mevcut buluşun bileşikleri, CNS'deki ABL1'yi inhibe ederek, Alzheimer 15 hastalığına karşı ve vasküler demans ve ayrıca frontotemporal demans ve pick hastalığı gibi diğer tauopatiler gibi diğer β - amiloidozlara karşı tedavilerin geliştirilmesi için geçerli bir yaklaşımı temsil eder.

Niemann- Pick tip C (NPC) hastalığı, endosomal- lizozomal sistemde serbest kolesterol ve glikosifingolipidlerin birikmesi ve özellikle serebellar Purkinje nöronlarının 20 ilerleyen bir nöronal ölümüyle karakterize edilen ölümcül otozomal resesif bir hastalıktır. NPC'nin bir fare modelinde, proapoptotik ABL1, aşağı akış hedefi ve aynı zamanda p73 hedef genleri, serebellumlarda ifade edilir. ABL1'in Gleevec® ile inhibisyonu, Purkinje nöronlarının kaybını önlemiş, nörolojik semptomları iyileştirmiş ve sağkalımı artırmıştır. Gleevec®'in bu iyileşme etkisi, p73 proapoptotik hedef 25 genlerin azaltılmış mRNA seviyeleri ile ilişkilidir (Alvarez AR, Klein A, Castro J, Cancino GI, Amigo J, Camiira M, Vargas LM, Yévenes LF, Bronfman FC, Zanlungo S. Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann- Pick type C disease. FASEB J.2008 Ekim; 22 (10): 3617- 27). Bu nedenle, mevcut buluşun bileşikleri, ABL1 kinazı inhibe ederek, NPC gibi proapoptotik 30 ABL1 / p73 yolağının neden olduğu hastalıklara karşı tedavilerin geliştirilmesi için geçerli bir yaklaşımı temsil etmektedir.

Prion hastalığı modellerinde Gleevec® yararlı etkiler göstermiştir: Periferiden CNS'ye prion yayılmasını inhibe ederek prion nöroinvazyonunu geciktirmiştir (Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. J Neurovirol.2007 Ağustos; 13 (4): 328- 37). Gleevec® ve ABL1 eksikliği, prion ile enfekte hücrelerde PrPSc'nin hücrel arınımını indüklemiştir (Ertmer A, Gilch S, Yun SW, Flechsig E, Klebl B, Stein- Gerlach M, Klein MA, Schätzl HM. The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces cellular clearance of PrPSc in prion- infected cells. J. Biol Chem.2004 Ekim 1;279(40):41918- 27). Bu nedenle, mevcut buluştan ABL1 inhibitörleri, aynı zamanda Creutzfeldt- Jacob hastalığı gibi prion hastalıklarının tedavisi için geçerli bir terapötik yaklaşımı da temsil eder.

X- bağlantılı resesif Emery- Dreifuss musküler distrofisi, nükleer mimari, gen regülasyonu ve sinyalleşmede rolleri olan bir nükleer membran proteini olan emerinin mutasyonlarından kaynaklanır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, emerinin hücre modellerinde ABL1 tarafından doğrudan tirozin- fosforile edildiğini ve emerinin fosforilasyon durumunun, BAF gibi diğer proteinlere bağlanmayı değiştirdiğini göstermiştir. Bu da mutasyona uğramış emerinin çekirdekten sitosolik kompartmanlara yanlış dağılımını ve sonuç olarak çekirdek zarındaki sinyal yolak(lar)ı için aşağı akış efektör ve sinyal entegratöründeki değişiklikleri açıklayabilir (Tiffet KE, Bradbury KA, Wilson KL. Tyrosine phosphorylation of nuclear- membrane protein emerinin by SRC, ABL1 and other kinases. J Cell Sci.2009 Ekim 15, 122 (Pt 20): 3780- 90). Hem mitoz hem de interfaz sırasında emerinin- lamin etkileşimlerindeki değişimler, musküler distrofilerin patolojisi ile alakalıdır. Ek olarak, başka bir çalışmadan elde edilen sonuçlar Gleevec®'in mdx farelerinde iskelet kası distrofisini azalttığını göstermektedir (Huang P, Zhao XS, Fields M, Ransohoff RM, Zhou L. Imatinib, mdx farelerinde iskelet kası distrofisini zayıflatır. FASEB J.2009 Ağustos; 23 (8): 2539- 48).

Bu nedenle, mevcut buluştan yeni ABL1 inhibitörleri, aynı zamanda iskelet ve kas distrofilerinin tedavisi için terapötik yaklaşımları da temsil etmektedir.

Dahası, ABL1 kinaz, inme ve travmatik beyin veya omurilik yaralanmaları gibi akut CNS hastalıkları ve Alzheimer, Parkinson, Huntington ve motonöron hastalıkları gibi kronik CNS hastalıklarından diyabet, pulmoner fibroz gibi CNS olmayan enflamatuar

ve otoimmün hastalıklara kadar çeşitli insan hastalıklarında yer aldığı gösterilen iki mekanizma olan enflamasyon ve oksidatif strese rol oynar.

Orneğin Gleevec®, farklı klinik öncesi sistemik skleroz modellerinde fibrozu önler ve yerleşmiş fibrozun gerilemesini indükler (Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, Busch N, Zwerina J, Schett G, Distler O, Distler JH. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum*.2009 Ocak; 60 (1): 219- 24) ve farelerde bleomisin kaynaklı pulmoner fibrozda antifibrotik etkiler gösterir (Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, Ugai M, Kishi J, Uehara H, Izumi K, Sone S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med*.2005 Haziran 1; 171 (11): 1279- 85). Bir başka çalışmada, hem imatinib hem de nilotinibin farelerde bleomisin ile indüklenen akut akciğer hasarı ve pulmoner fibrozu zayıflattığı gösterilmiştir (Rhee CK, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Kim TJ, Kim JW. Effect of nilotinib on bleomycin- induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. *Respiration*.2011;82(3):273- 87). Her ne kadar bu çalışmalarda yazarlar, Rhee ve diğ. (*Respiration*.2011; 82 (3): 273- 87) tarafından yapılan çalışmadaki ilgili PDGFR'lerle bağlantılı mekanizmanın bu konudaki etkilerine odaklanmışlarsa da imatinibden daha kuvvetli bir C- ABL inhibitörü olan nilotinib, üstün terapötik antifibrotik etkiler göstermiştir, dolayısıyla bu, pulmoner enflamasyonlu insan hastalıklarının tedavisi için c- ABL inhibitörlerinin terapötik uygulanabilirliğini desteklemektedir. Başka bir çalışmada, farelerin hiperoksiye maruz kalması, dinamin 2 fosforilasyonu ve reaktif oksijen türü üretimi ve pulmoner sızıntı için gerekli olan ABL1 aktivasyonunu arttırmıştır (Tekton PA, Pendyala S, Gorshkova IA, Mambetsariev N, Moitra J, Garcia JG, Natarajan V. Dynamin 2 and c- Abl are novel regulators of hyperoxia- mediated NADPH oxidase activation and reactive oxygen species production in caveolin- enriched microdomains of the endothelium. *J. Biol Chem*.2009 Ara 11; 284 (50): 34964- 75).

Bu nedenle, bu veriler, mevcut buluştan yeni c- ABL inhibitörlerinin, pulmoner enflamasyonlu insan hastalıklarının tedavisi için terapötik uygulanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir.

FAK cevabının bir modifikasyonu yoluyla insülin ile ABL1 aktivasyonu, mitojeniğe karşı metabolik insülin reseptör sinyalleşmesinin yönlendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir (Genua M, Pandini G, Cassarino MF, Messina RL, Frasca F. c- Abl and

insulin receptor signalling. Vitam Horm.2009; 80: 77- 105). Gleevec® gibi c- Abl inhibitörlerinin obez olmayan diyabetik farelerde tip 1 diyabeti tersine döndürdüğü gösterilmiştir (Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, Zhu S, Weiss A, Bluestone JA. Tirosin kinaz inhibitörleri, obez olmayan diyabetik farelerde tip 1 diyabeti tersine çevirmektedir. Proc Natl Acad Sci U S A.2008 Ara 2; 105 (48): 18895-900). Gleevec® tarafından diyabetin iyileştirilmesi, ABL1 mRNA'nın siRNA aracılı nakavtı ile taklit edilmiştir (Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Gal. N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta- cell NF- kappaB activation and anti- apoptotic preconditioning. FASEB J.2007 Şubat; 21 (2): 618- 28).

- 10 Bu nedenle, mevcut buluştan yeni ABL1 inhibitörleri, insan diyabetinin tedavisi için terapötik uygulanabilirliğe sahiptir.

Mevcut buluştan bir ABL1 inhibitörü, yukarıdaki hastalıklar için mevcut tedavinin bir veya daha fazlası ile kombinasyon halinde kullanılabilir, örneğin mevcut buluştan bir ABL1 inhibitörü, Levodopa veya diğer L- DOPA içeren ilaçlarla veya Parkinson hastalığının tedavisi için bir dopamin agonisti ile kombinasyon halinde veya Alzheimer hastalığının tedavisi için Exelon kapsül veya transdermal yama gibi bir kolinesteraz inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

- 20 Kronik miyelogenöz lösemide (CML), hematopoietik kök hücrelerde (HSCs) karşılıklı dengeli bir kromozomal translokasyon BCR- ABL1 hibrid genini üretir. İkincisi onkojenik BCR- ABL1 füzyon proteinini kodlar. ABL1, hücre proliferasyonunun, aderansın ve apoptozun düzenlenmesinde temel bir rol oynayan sıkı düzenlenmiş bir protein tirosin kinazı kodlarken, BCR- ABL1 füzyon geni, yapısal olarak aktiveleştirilmiş kinaz olarak kodlar. Bu aktif kinaz, HSC'leri, deregüle klonal proliferasyon, kemik iliği stromasına tutunma kapasitesindeki azalmış kapasite ve mutajenik uyarılara azalmış apoptotik cevap sergileyen bir fenotipi üretmek üzere dönüştürür, bu da giderek daha fazla malign dönüşümlere yol açar. Elde edilen granülositler olgun lenfositler halinde gelişemez ve dolaşımda salınır, böylece olgun hücrelerde bir eksikliğe ve enfeksiyona karşı artan duyarlılığa yol açar. BCR- ABL1'in ATP- rekabetçi inhibitörlerinin, kinazın, BCR- ABL1 fenotip hücrelerinin ölümüne yol açan mitojenik ve anti- apoptotik yolları (örneğin, PI- 3 kinaz ve STAT5) aktive etmesini önlediği ve böylece bir CML'ye karşı etkili bir tedavi sağladığı gösterilmiştir. KCL-22 hücre hattı (DSMZ, Leibniz Institute, Almanya'dan satın alınmıştır), 1981'de blast krizinde Philadelphia kromozom- pozitif CML'si olan 32 yaşındaki bir kadının plevral efüzyonundan oluşturulmuş ve BCR- ABL1

füzyon genine ve bir p53 mutasyonuna yol açan t (9;22) içerdği açıklanmıştır. Buluşun bileşiklerinin in vivo etkinliğini göstermek için Xenograft modellerinde KCL-22 hücre hatları kullanılabilir (bakınız Analiz bölümü, aşağıda). Buluşa ait bileşikler, mutantları da dahil olmak üzere BCR- ABL1 inhibitörleri olarak, ALL veya CML lösemileri gibi aşırı ifade ile ilgili hastalıkların tedavisi için özellikle uygundur.

Buluşa ait bileşiklerin, in vitro olarak anti- tümör aktivitesine sahip olduğu da gösterilmiştir. In vitro antitümör aktivitesi, örneğin Ba / F3- BCR- ABL1, KCL-22, K-562, MEG- 01, KYO- 1, LAMA- 84, KU812, EM- 2, CML- TI, BV- 173 veya ALL- SIL gibi lösemik hücre dizileri kullanılarak test edilir.

Buluşa ait bir bileşik veya farmasötik bir bileşim, kanseri tedavi etmek için, bu tür bir tedaviye ihtiyaç duyan bir deneğe, buluşun bir bileşiğinin veya farmasötik bir bileşimin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanılabilir.

İlave bir terapötik madde uygulanabilir.

İlave terapötik ajan, imatinib, nilotinib, dasatinib, dosutinib, radotinib, ponatinib ve bafetinibden seçilen farklı bir BCR- ABL1 inhibitörü olabilir.

BCR- ABL1'in aracılık ettiği bir durumun tedavi edilmesi için bir yöntem, ihtiyaç duyan bir deneğe, buluşun bir bileşiğinin veya farmasötik bir bileşimin etkili bir miktarının uygulanmasını içerebilir.

BCR- ABL1 bir veya daha fazla mutasyon içerebilir. Bu mutasyonlar arasında V299L, T315I, F317I, F317L, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F359C ve F359V bulunmaktadır (UJane F. Apperley. Part 1: Mechanism of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncology 2007;8:1018).

BCR- ABL1'in V299L, T315I, F317I, F317L, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F359C ve F359V'den seçilen bir veya daha fazla mutasyon içerdği, BCR- ABL1'in aracılık ettiği bir durum tedavi edilebilir.

Bileşik parenteral olarak uygulanabilir.

Bileşik intramüsküler, intravenöz, subkütan, oral, pulmoner, intratekal, topikal veya intranazal olarak uygulanabilir.

Bileşik, sistemik olarak uygulanabilir.

Hasta bir memeli olabilir.

Hasta bir primat olabilir.

Hasta bir insan olabilir.

Bir ABL1 / BCR- ABL1 aracılı bozukluğun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem, aşağıdaki adımları içerir: ihtiyaç duyan bir hastaya, terapötik olarak etkili bir miktarda
5 bir formül (I) bileşiği ile kombinasyon halinde terapötik olarak etkili miktarda bir kemoterapötik ajanın uygulanması.

Başka bir yönde, kanser tedavisinde kullanılmak üzere, formül I'nin bir bileşiği veya yukarıda açıklanan herhangi bir özel düzenlemesi yer alır.

Başka bir yönde, kanser, kronik miyeloid lösemi (KML) ve akut lenfoblastik lösemiden
10 (ALL) seçilen lösemidir.

Başka bir yönde, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib ve bafetinibden seçilen ek bir bileşik ile kombinasyon halinde kanser tedavisinde kullanım için formül I'e ait bir bileşik veya bunun herhangi bir özel düzenlemesi yer alır.

Diğer bir yönde formül I bileşiği (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3-
15 hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamid'dir.

Başka bir yönünde formül I'nin bileşiği, (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

Başka bir yönde ek bileşik sırayla uygulanır.

20 Başka bir yönde, ek bileşik eşzamanlı olarak uygulanır.

Başka bir yönde, ek bileşik nilotinibdir.

Başka bir yönde, ek bileşik imatinibdir.

Başka bir yönde, ilave bileşik dasatinibdir.

Başka bir yönde, ek bileşik bosutinibdir.

25 Başka bir yönde, ek bileşik ponatinibdir.

Başka bir yönde, ilave bileşik bafetinibdir.

Farmasötik Bileşimler

Başka bir yönüyle bu buluş, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı (katkı maddesi) ve / veya seyreltici ile birlikte formüle edilmiş, yukarıda tarif edilen bileşiklerin bir veya daha fazlasının terapötik olarak etkili bir miktarını içeren farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimler sağlar. Aşağıda ayrıntılı olarak tarif edildiği gibi, bu buluşun farmasötik bileşimleri, aşağıdaki uygulamalar için uyarlanmış olanlar dahil olmak üzere katı veya sıvı formda uygulama için özel olarak formüle edilebilir: (1) örneğin, drenajlar (drenches) (sulu veya susuz çözeltiler veya süspansiyonlar), örneğin dilde uygulamaya yönelik bukkal, dil altı ve sistemik absorpsiyon, boluslar, tozlar, granüller, macunlar için hedeflenen tabletler yoluyla oral uygulama; (2) örneğin, steril bir çözelti veya süspansiyon veya sürekli salımlı bir formülasyon gibi, deri altı, kas içi, damar içi veya epidural enjeksiyon yoluyla parenteral uygulama; (3) örneğin krem, merhem veya kontrollü salım yaması ya da cilde uygulanan sprey olarak topikal uygulama; (4) örneğin, bir peser, krem veya köpük olarak intravajinal veya intrarektal uygulama; (5) dilaltı uygulama; (6) oküler uygulama; (7) transdermal uygulama; (8) nazal uygulama; (9) pulmoner uygulama, veya (10) intratekal uygulama.

Burada kullanıldığı şekliyle "terapötik olarak etkili miktar" ifadesi, herhangi bir tıbbi tedavi için geçerli makul bir fayda / risk oranında bir hayvandaki hücrelerin en azından bir alt popülasyonunda istenen terapötik etkiyi üretmek için etkili olan, mevcut buluşun bir bileşimini içeren bir bileşik, malzeme veya bileşim miktarı anlamına gelir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi burada, insan ve hayvanların dokuları ile aşırı toksisite, tahriş, alerjik yanıt veya başka bir sorun veya komplikasyon, temas halinde olmadan, makul bir yarar / risk oranı ile kullanım için uygun olan, sağlam tıbbi yargı kapsamında olan bileşikler, malzemeler, bileşimler ve / veya dozaj formlarını belirtmek için kullanılmaktadır.

Burada kullanılan "farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" ifadesi, sıvı veya katı dolgu, seyreltici, eksipyan, üretim yardımcısı gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir materyal, bileşim veya araç (örneğin kayganlaştırıcı, talk magnezyum, kalsiyum veya çinko stearat veya stearik asit) veya söz konusu bileşiğin bir organdan veya vücudun bir kısmından başka bir organ veya vücudun bir kısmına taşınması veya nakledilmesinde görev alan çözücü kapsülleyici malzeme anlamına gelir. Her bir taşıyıcı, formülasyonun diğer bileşenleriyle uyumlu olma ve hastaya zarar vermeme anlamında "kabul edilebilir" olmalıdır. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak kullanılabilecek bazı materyal örnekleri şunları içerir: (1) laktoz, glikoz ve sükroz

gibi şekerler; (2) mısır nişastası ve patates nişastası gibi nişastalar; (3) sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz ve selüloz asetat gibi selüloz ve bunun türevleri; (4) toz halinde kitre; (5) malt; (6) jelatin; (7) talk; (8) kakao yağı ve fitil mumları gibi yardımcı maddeler; (9) yerfıstığı yağı, pamuk tohumu yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytinyağı, mısır yağı ve soya fasulyesi yağı gibi yağlar; (10) propilen glikol gibi glikoller; (11) gliserin, sorbitol, mannitol ve polietilen glikol gibi polioller; (12) etil oleat ve etil laurat gibi esterler; (13) agar; (14) magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit gibi tamponlama maddeleri; (15) alginik asit; (16) pirojensiz su; (17) izotonik tuzlu su çözeltisi; (18) Ringer çözeltisi; (19) etil alkol; (20) pH tamponlu çözeltiler; (21) poliestерler, polikarbonatlar ve / veya polianhidritler; ve (22) farmasötik formülasyonlarda kullanılan diğer toksik olmayan uyumlu maddeler.

Yukarıda belirtildiği gibi, mevcut bileşiklerin bazı düzenlemeleri, amino veya alkilamino gibi bir bazik fonksiyonel grup içerebilir ve bu nedenle farmasötik olarak kabul edilebilir asitler ile farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar oluşturabilirler. Bu bağlamda "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, bu buluşun bileşiklerinin nispeten toksik olmayan, inorganik ve organik asit ilaveli tuzlarını ifade eder. Bu tuzlar uygulama aracında veya dozaj formu üretim işleminde in situ olarak veya buluşun saflaştırılmış bir bileşiğinin, serbest baz formunda, uygun bir organik veya inorganik asit ile reaksiyona sokulması ve daha sonra saflaştırma aşamasında oluşan tuzun izole edilmesiyle hazırlanabilir. Temsili tuzlar arasında hidrobromür, hidroklorür, sülfat, bisülfat, fosfat, nitrat, asetat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, laktat, fosfat, tosilat, sitrat, maleat, fumarat, süksinat, tartrat, naftilat, mesilat, glukohptonat, laktobionat ve laurilsülfonat tuzları ve benzerleri bulunur. (Örneğin, bkz. Berge ve diğ. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci.66: 1- 19).

Bu bileşiklerin farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bileşiklerin örneğin, toksik olmayan organik veya inorganik asitlerden elde edilen, geleneksel toksik olmayan tuzlarını veya kuaterner amonyum tuzlarını içerir. Örneğin, bu tür geleneksel toksik olmayan tuzlar, hidroklorür, hidrobromik, sülfürik, sülfamik, fosforik, nitrik ve benzeri gibi inorganik asitlerden türetilenleri; ve asetik, propionik, süksinik, glikolik, stearik, laktik, malik, tartarik, sitrik, askorbik, palmitik, maleik, hidroksimaleik, fenilasetik, glutamik, benzoik, salisilik, sülfanilik, 2- asetoksibenzoik, fumarik, toluensülfonik, metansülfonik, etan disülfonik, oksalik, izotonik ve benzerleri gibi organik asitlerden hazırlanan tuzları içerir.

Diğer durumlarda, mevcut buluşun bileşikleri bir veya daha fazla asidik fonksiyonel grup içerebilir ve bu nedenle farmasötik olarak kabul edilebilir bazlarla farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar oluşturabilir. Bu bağlamda "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, bu buluşun bileşiklerinin nispeten toksik olmayan, inorganik ve organik baz ilaveli tuzlarını ifade eder. Bu tuzlar da benzer şekilde uygulama aracında veya dozaj formu üretim işleminde in situ olarak veya buluşun saflaştırılmış bir bileşiğinin ayrı olarak, serbest asit formunda farmasötik olarak kabul edilebilir bir metal katyonunun hidroksit, karbonat veya bikarbonatı gibi uygun bir bazla, amonyakla veya bir farmasötik olarak kabul edilebilir organik primer, sekonder veya tersiyer aminle reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Temsili alkali veya alkali toprak tuzları arasında lityum, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve alüminyum tuzları ve benzerleri bulunur. Baz ilaveli tuzların oluşturulması için yararlı olan temsili organik aminler, etilamin, dietilamin, etilendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin ve benzerlerini içerir. (Bkz. örneğin, Berge ve ark. , yukarıda geçen)

Sodyum lauril sülfat ve magnezyum stearat gibi ıslatma ajanları, emülsifiye ediciler ve kaydırıcılar ve bunların yanı sıra renklendirici maddeler, salım ajanları, kaplama maddeleri, tatlandırıcı maddeler, aroma verici maddeler ve parfüm maddeleri, koruyucu maddeler ve antioksidanlar da bileşimlerde bulunabilir.

Farmasötik olarak kabul edilebilir antioksidanların örnekleri şunları içerir: (1) askorbik asit, sistein hidroklorür, sodyum bisülfat, sodyum metabisülfat, sodyum sülfat ve benzeri gibi suda çözünen antioksidanlar; (2) askorbil palmitat, butillenmiş hidroksianisol (BHA), butillenmiş hidroksitolüen (BHT), lesitin, propil galat, alfa- tokoferol ve benzerleri gibi yağda çözünebilir antioksidanlar; ve (3) sitrik asit, etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), sorbitol, tartarik asit, fosforik asit ve benzerleri gibi metal şelatlama ajanları.

Mevcut buluşun formülasyonları, oral, nazal, topikal (bukkal ve dil altı dahil), rektal, vajinal ve / veya parenteral uygulama için uygun olanları içerir. Formülasyonlar uygun şekilde birim dozaj formunda sunulabilir ve eczacılık alanında iyi bilinen herhangi bir yöntemle hazırlanabilir. Tek bir dozaj formu üretmek için bir taşıyıcı malzeme ile birleştirilebilen aktif bileşen miktarı, tedavi edilen konağa, özel uygulama moduna bağlı olarak değişecektir. Tek bir dozaj formu üretmek için bir taşıyıcı malzeme ile birleştirilebilen aktif bileşen miktarı, genellikle terapötik bir etki üreten bileşiğin miktarı olacaktır. Genel olarak, yüzde yüzden oluşmak üzere, bu miktar yaklaşık yüzde 0.1 ila

yaklaşık doksan dokuz arasında, tercih edilen şekliyle yaklaşık yüzde 5 ila yaklaşık yüzde 70 arasında, en çok tercih edilen durumda yaklaşık yüzde 10 ila yaklaşık yüzde 30 arasında aktif madde olacaktır. .

Bazı düzenlemelerde mevcut buluşun bir formülasyonu, siklodekstrinler, selülozlar, lipozomlar, misel oluşturunuc maddelerden oluşan gruptan seçilen bir eksipiyani örneğin safra asitleri ve polimerik taşıyıcıları örneğin poliesterler ve polianhidritleri; ve bu buluşun bir bileşimini içerir. Bazı düzenlemelerde daha önceden bahsedilen bir formülasyon, mevcut buluşun bir bileşimini oral olarak biyouyumlu kılar.

Bu formülasyonları veya bileşimleri hazırlama yöntemleri, bu buluşun bir bileşiminin, taşıyıcı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla yardımcı bileşen ile bir araya getirilmesi aşamasını içerir. Genel olarak, formülasyonlar, bu buluşun bir bileşiminin sıvı taşıyıcılar veya ince parçacıklı katı taşıyıcılar veya her ikisi ile eş dağılımlı olarak ve muntazam bir şekilde bir araya getirilmesiyle ve daha sonra gerekirse ürünün şekillendirilmesiyle hazırlanır.

Oral uygulama için uygun buluşun formülasyonları, her biri, bir aktif bileşen olarak mevcut buluşun bir bileşiminin önceden belirlenmiş bir miktarını içeren kapsüller, kaşeler, haplar, tabletler, pastiller (tatlandırılmış bir baz, genellikle sükroz ve akasya veya kitre), tozlar, granüller formunda veya bir sulu veya sulu olmayan sıvı içinde bir çözelti, süspansiyon veya katı dispersiyon halinde veya bir yağ içinde su veya su içinde yağ sıvı emülsiyonu formunda veya bir iksir veya şurup olarak veya pastil formunda (jelatin ve gliserin veya sükroz gibi bir inert baz kullanılarak) ve / veya gargara ve benzeri formlarda olabilir. Mevcut buluşun bir bileşimi ayrıca bir bolus, elektuar veya macun olarak uygulanabilir.

Bir katı dispersiyon formülasyonu, örneğin, buluşun bir bileşiminin bir amorf dispersiyonunu, bir eksipiyani (polivinil pirolidinon (PVP) VA64 (Kollidon® VA64 veya Copovidone) ve benzerleri gibi kopolimerler) içerir. Katı dispersiyon ayrıca düşük viskoziteli hidroksil propil metil selülozlar (HPMC'ler) (Pharmacoat 603, Methocel E3 veya benzeri gibi) ile arttırılabilir. Buluşun bir katı dispersiyon formülasyonunun hazırlanması için daha spesifik detaylar için aşağıdaki Örnek 41'e bakınız.

Bir farmasötik bileşim, (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksirolidin-1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamid'in amorf bir dispersiyonunu ve 1 ila 2 eksipyan

içerebilir; burada ekspiyan HPMC AS, Pharmacoat 603, Eudragit L100, PVP K30, PVP VA64 ve Eudragit EPO'dan seçilir.

Bir düzenlemede ekspiyanlar, PVP VA64 ve Pharmacoat 603'tür.

Bir başka düzenlemede, Pharmacoat 603'ün yüzdesi % 30 ila % 45 aralığındadır, PVP VA64 yüzdesi % 30 ila % 45 ve (R) - N- (4- klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamid (Örnek 9)% 20 ila % 30 aralığındadır.

Bir başka düzenlemede, Pharmacoat 603 yüzdesi % 37.5, PVP VA64 yüzdesi % 37.5 ve (R) - N- (4- (klorodifluorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (Örnek 9) yüzdesi % 25'tir.

Buluşun katı dozaj formlarında oral uygulama için (kapsüller, tabletler, haplar, drajeler, tozlar, granüller, troche ve benzerleri), aktif bileşen sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve / veya aşağıdakilerden herhangi biri ile karıştırılır: (1) nişastalar, laktoz, sükroz, glikoz, mannitol ve / veya silisik asit gibi dolgu maddeleri veya genleştiriciler; (2) örneğin karboksimetilselüloz, alginatlar, jelatin, polivinil pirolidon, sükroz ve / veya akasya gibi bağlayıcılar; (3) gliserol gibi nemlendiriciler; (4) agar- agar, kalsiyum karbonat, patates veya tapyoka nişastası, alginik asit, belirli silikatlar ve sodyum karbonat gibi dağıtıcı ajanlar; (5) parafin gibi çözelti geciktirici maddeler; (6) kuaterner amonyum bileşikler ve poloksamer ve sodyum lauril sülfat gibi yüzey aktif maddeler gibi absorpsiyon hızlandırıcılar; (7) örneğin, setil alkol, gliserol monostearat ve iyonik olmayan yüzey aktif maddeler gibi ıslatıcı maddeler; (8) kaolin ve bentonit kil gibi absorbanlar; (9) talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat, çinko stearat, sodyum stearat, stearik asit ve bunların karışımları gibi kaydırıcılar; (10) renklendirici maddeler; ve (11) krospovidon veya etil selüloz gibi kontrollü salım ajanları. Kapsüller, tabletler ve haplar durumunda, farmasötik bileşimler ayrıca tamponlama maddelerini de içerebilir. Benzer tipteki katı bileşimler, yumuşak ve sert kabuklu jelatin kapsüllerde, laktoz veya süt şekeri ve bunların yanı sıra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzerleri gibi ekspiyanlar kullanılarak dolgu maddeleri olarak da kullanılabilir.

Bir tablet isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla yardımcı bileşenle sıkıştırma veya kalıplama ile yapılabilir. Sıkıştırılmış tabletler, bağlayıcı (örneğin jelatin veya

hidroksipropilmetil selüloz), kaydırıcı, inert seyreltici, koruyucu, dağıtıcı (örneğin sodyum nişasta glikolat veya çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz), yüzey aktif madde veya dağıtıcı madde kullanılarak hazırlanabilir. Kalıplanmış tabletler, inert bir sıvı seyreltici ile nemlendirilmiş toz haline getirilmiş bileşikten oluşan bir karışımın uygun bir makinede kalıplanmasıyla hazırlanabilir.

Bu buluşun farmasötik bileşimlerinin tabletleri ve drajeler, kapsüller, haplar ve granüller diğer katı dozaj biçimleri isteğe bağlı olarak, farmasötik formülasyon tekniğinde iyi bilinen enterik kaplamalar ve diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklar ile skorlanabilir veya hazırlanabilir. Aynı zamanda, istenen salım profilini, diğer polimer matrisleri, lipozomları ve / veya mikro küreleri temin etmek üzere değişen oranlarda, örneğin hidroksipropilmetil selüloz kullanarak aktif maddenin yavaş veya kontrollü salımını sağlayacak şekilde de formüle edilebilirler. Örneğin, dondurularak kurutulmuş halde Hızlı salınım için formüle edilebilirler. Bunlar, örneğin, bakteri tutucu bir filtreden süzme yoluyla veya sterilize edici ajanların steril su içinde veya kullanımdan hemen önce başka bir steril enjekte edilebilir ortam içinde çözülebilen steril katı bileşimler halinde eklenmesiyle sterilize edilebilirler. Bu bileşimler isteğe bağlı olarak opaklaştırıcı ajanlar içerebilir ve aktif madde(ler)i sadece ya da tercih edilen şekliyle gastrointestinal sistemin belirli bir kısmında isteğe bağlı olarak gecikmeli bir şekilde saldıkları bir bileşim olabilir. Kullanılabilen yerleştirme bileşimlerinin örnekleri arasında polimerik maddeler ve mumlar bulunmaktadır. Aktif madde, uygunsa, yukarıda açıklanan ekspiyenların biri veya daha fazlası ile mikro kapsüllenmiş formda da olabilir.

Buluşun bileşiklerinin oral yoldan uygulanması için sıvı dozaj formları arasında farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikro emülsiyonlar, çözeltiler, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirler bulunur. Aktif maddeye ek olarak, sıvı dozaj formları, örneğin su veya etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3- bütlen glikol, yağlar (özellikle pamuk çekirdeği, yer fıstığı, mısır, tohum, zeytin, hint ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitanın yağ asidi esterleri ve bunların karışımları gibi diğer çözücüler, çözücü ajanları ve emülsiyonlaştırıcılar gibi teknikte yaygın olarak kullanılan inert seyrelticiler içerebilirler.

İnert seyrelticilerin yanı sıra, oral bileşimler, ıslatıcı maddeler, emülsifiye edici ve süspanse edici maddeler, tatlandırıcı, aroma verici, renklendirici, parfüm ve koruyucu maddeler gibi yardımcı maddeleri de içerebilir.

Süspansiyonlar, aktif bileşiklere ek olarak, örneğin etoksillenmiş izostearil alkoller, polioksietilen sorbitol ve sorbitan esterleri, mikrokristalin selüloz, alüminyum metahidroksit, bentonit, agar- agar ve kitre ve bunların karışımları gibi süspanse edici maddeler içerebilirler.

- 5 Rektal veya vajinal uygulama için buluşun farmasötik bileşimlerinin formülasyonları, buluşun bir veya daha fazla bileşiğinin, örneğin kakao yağı, polietilen glikol, bir fitil balmumu veya bir salisilat içeren bir veya daha fazla uygun, tahriş edici olmayan ekspiyan veya taşıyıcı ile karıştırılmasıyla hazırlanabilen bir süpozituar olarak sunulabilir ve bu, oda sıcaklığında katıdır, ancak vücut sıcaklığında sıvıdır ve bu
- 10 nedenle rektum veya vajinal kavitede eriyecek ve aktif bileşiği serbest bırakacaktır.

Vajinal uygulama için uygun olan mevcut buluşun formülasyonları, teknikte uygun olduğu bilinen taşıyıcıları içeren peserleri, tamponları, kremleri, jelleri, macunları, köpükleri veya sprey formülasyonlarını da içerir.

- Bu buluşun bir bileşiğinin topikal veya transdermal uygulaması için dozaj formları
- 15 arasında tozlar, spreyleyler, merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, solüsyonlar, yamalar ve inhalanlar bulunur. Aktif bileşik, steril koşullar altında farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile ve gerekli olabilecek herhangi bir koruyucu, tampon veya itici madde ile karıştırılabilir.

- Merhemler, macunlar, kremler ve jeller, bu buluşun aktif bir bileşiğine ek olarak,
- 20 hayvansal ve bitkisel yağlar, yağlar, mumlar, parafinler, nişasta, kitre, selüloz türevleri, polietilen glikoller, silikonlar, bentonitler, silisik asit, talk ve çinko oksit veya bunların karışımları gibi yardımcı maddeleri içerebilir.

- Tozlar ve spreyleyler, bu buluşun bir bileşiğine ek olarak, laktoz, talk, silisik asit, alüminyum hidroksit, kalsiyum silikatlar ve poliamid tozu gibi katkı maddeleri veya bu
- 25 maddelerin karışımlarını içerebilir. Spreyleyler ek olarak kloroflorohidrokarbonlar ve bütan ve propan gibi uçucu süstitüe edilmemiş hidrokarbonlar gibi geleneksel itici maddeleri içerebilir.

- Transdermal yamalar, bu buluşun bir bileşiğinin vücuda kontrollü olarak verilmesini sağlama avantajına sahiptir. Bu gibi dozaj formlar, bileşiğin uygun ortamda çözülmesi
- 30 veya dağıtılmasıyla yapılabilir. Absorbsiyon artırıcılar, bileşiğin ciltteki akışını arttırmak için de kullanılabilir. Bu tür akış hızı, bir hız kontrol edici zar temin ederek veya bileşiği bir polimer matrisi veya jel içinde dağıtarak kontrol edilebilir.

Oftalmik formülasyonlar, göz merhemleri, tozlar, çözeltiler ve benzerleri de, bu buluşun kapsamı içinde değerlendirilir.

Parenteral uygulama için uygun olan bu buluşun farmasötik bileşimleri, buluşun bir veya daha fazla bileşiğini, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir steril izotonik sulu veya susuz çözeltiler, dispersiyonlar, süspansiyonlar veya emülsiyonlar veya kullanımdan hemen önce şeker, alkol, antioksidan, tampon, bakteriyostat, formülasyonu istenen alıcının kanı ile izotonik kılan çözgenler veya süspanse edici veya koyulaştırıcı ajanları içeren steril enjekte edilebilir çözeltiler veya dispersiyonlar halinde yeniden oluşturulabilen steril tozlar ile kombinasyon halinde içerir.

Buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanılabilecek uygun sulu ve susuz taşıyıcıların örnekleri arasında su, etanol, polioller (gliserol, propilen glikol, polietilen glikol ve benzeri gibi) ve bunların uygun karışımları, zeytinyağı gibi bitkisel yağlar ve etil oleat gibi enjekte edilebilir organik esterler bulunur. Uygun akışkanlık, örneğin, lesitin gibi kaplama malzemelerinin kullanılmasıyla, dispersiyon durumunda gerekli parçacık boyutunun korunması ve yüzey aktif maddelerin kullanılması ile korunabilir.

Bu bileşimler ayrıca koruyucu maddeler, ıslatıcı maddeler, emülsifiye edici maddeler ve dağıtıcı maddeler gibi yardımcı maddeleri de içerebilir. Söz konusu bileşikler üzerinde mikroorganizmaların etkisinin önlenmesi, örneğin, paraben, klorobutanol, fenol sorbik asit ve benzerleri gibi çeşitli antibakteriyel ve antifungal ajanların dahil edilmesiyle sağlanabilir. Bileşimler içine şekerler, sodyum klorür ve benzerleri gibi izotonik ajanların dahil edilmesi de istenebilir. Ek olarak, enjekte edilebilir farmasötik formun uzun süreli absorpsiyonu, alüminyum monostearat ve jelatin gibi emilimi geciktiren ajanların dahil edilmesiyle sağlanabilir.

Bazı durumlarda, bir ilacın etkisini uzatmak için, ilacın sübkutan veya intramüsküler enjeksiyondan emilimini yavaşlatmak arzu edilir. Bu, suda çözünürlüğü zayıf olan bir kristal veya amorf malzemenin bir sıvı süspansiyonu kullanılarak gerçekleştirilebilir. İlacın emilme oranı, daha sonra kristal boyutuna ve kristalize forma bağlı olabilen çözünme hızına bağlıdır. Alternatif olarak, parenteral olarak uygulanan bir ilaç formunun gecikmeli absorpsiyonu, ilacın bir yağ taşıyıcı içinde çözülmesi veya süspansiyon haline getirilmesi ile gerçekleştirilir.

Enjekte edilebilir depo formları, söz konusu bileşiklerin mikrokapsül matrislerinin, polilaktit- poliglikolid gibi biyo- bozunabilir polimerlerde oluşturulmasıyla yapılır. İlacın

polimere oranına ve kullanılan belirli polimerin doğasına bağlı olarak, ilaç salım hızı kontrol edilebilir. Diğer biyo- bozunabilir polimerlerin örnekleri arasında poli (ortoesterler) ve poli(anhidridler) bulunur. Depo enjekte edilebilir formülasyonlar, ilacın vücut dokusu ile uyumlu lipozomlar veya mikroemülsiyonlar içinde tutulmasıyla da hazırlanır.

Mevcut buluşa ait bileşikler, insanlara ve hayvanlara farmasötik olarak uygulandığında, bunlar kendi başına veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde örneğin % 0.1 ila % 99 (daha tercih edilen şekliyle % 10 ila 30) arasında bir miktarda aktif bileşen içeren bir farmasötik bileşim olarak verilebilirler.

Mevcut buluşun preparatları oral, parenteral, topikal veya rektal olarak verilebilir. Elbette her bir uygulama yolu için uygun formlarda verilirler. Örneğin tabletler veya kapsül formunda, enjeksiyon, inhalasyonla, göz losyonu, merhem, fitil, vb. formunda, enjeksiyon, infüzyon veya inhalasyon yoluyla; losyon veya merhem ile topikal olarak ve fitiller ile rektal olarak uygulanırlar. Oral uygulamalar tercih edilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "parenteral uygulama" ve "parenteral yolla uygulanan" ifadeleri, genellikle enjeksiyon yoluyla, enteral ve topikal uygulama dışındaki uygulama modları anlamına gelir ve sınırlama olmaksızın, intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intratekal, intrakapsüler, intraorbital, intrakardiyak, intradermal, intraperitoneal, transtrakeal, subkütanöz, subkutiküler, intraartiküler, subkapsüler, subaraknoid, intraspinal ve intrasternal enjeksiyon ve infüzyonu içerir.

Burada kullanıldığı şekliyle "sistemik uygulama", "sistemik olarak uygulanan", "periferik uygulama" ve "periferik olarak verilen" ifadeleri, bir bileşiğin, ilacın veya başka bir materyalin hastanın sistemine girecek şekilde doğrudan merkezi sinir sistemine uygulanması anlamına gelir, böylece sistem, metabolizmaya ve diğer benzer işlemlere tabi tutulur, örneğin deri altına uygulama.

Bu bileşikler, insanlara ve diğer hayvanlara, örneğin püskürtülerek oral veya nazal olarak, tozlar, merhemler veya damlalar halinde rektal, intravajinal, parenteral, intrakisternal ve topikal olarak, bukkal ve dil altı uygulamayı da içerecek şekilde uygulanabilir.

Seçilen uygulama yolundan bağımsız olarak, bu buluşun uygun bir hidratlı formunda ve / veya mevcut buluşun farmasötik bileşimlerinde kullanılabilen bileşikler, alanında

uzman kimseler tarafından bilinen geleneksel yöntemlerle farmasötik olarak kabul edilebilir dozaj formlar halinde formüle edilir.

Bu buluşun farmasötik bileşimlerindeki aktif bileşenlerin gerçek dozaj seviyeleri, hasta için toksik olmaksızın, belirli bir hasta, bileşim ve uygulama modu için arzu edilen terapötik tepkinin elde edilmesinde etkili olan aktif bileşenin bir miktarının elde edilmesi için değiştirilebilir.

Seçilen dozaj seviyesi, kullanılan mevcut buluşun belirli bileşiğinin veya esterinin, tuzunun veya amidinin aktivitesi, kullanılan belirli bileşiğin uygulama yolunun, uygulama zamanının, atılım hızının veya metabolizması, absorpsiyonun hızı ve derecesi, tedavi süresi, diğer ilaçlar, kullanılan bileşik ile kombinasyon halinde kullanılan bileşikler ve / veya malzemeler, yaş, cinsiyet, ağırlık, durum, genel sağlık ve tedavi edilen hastanın tıbbi geçmişi ve tıp alanında iyi bilinen benzer faktörler gibi çeşitli faktörlere bağlı olacaktır.

Bu alanda sıradan bilgiye sahip bir hekim veya veteriner, gerekli farmasötik bileşimin etkili miktarını kolayca belirleyebilir ve reçete edebilir. Örneğin, hekim veya veteriner, farmasötik bileşimde kullanılan buluşa ait bileşiklerin dozlarını, istenen terapötik etkiyi elde etmek için gerekli olandan daha düşük seviyelerde başlatabilir ve istenen etki elde edilene kadar dozu kademeli olarak arttırabilir.

Genel olarak, buluşun bir bileşiğinin uygun bir günlük dozu, terapötik bir etki üretmede etkili olan en düşük doz olan bileşiğin miktarı olacaktır. Böyle etkili bir doz genellikle yukarıda açıklanan faktörlere bağlı olacaktır. Genel olarak, bir hasta için bu buluşun bileşiklerinin oral, intravenöz, intraserebroventriküler ve subkütan dozları, belirtilen analjezik etkiler için kullanıldığında, günde vücut ağırlığının kilogramı başına yaklaşık 0.0001 ila yaklaşık 100 mg arasında olacaktır.

İstenirse, aktif bileşiğin etkili günlük dozu, isteğe bağlı olarak birim dozaj formlarında, gün boyunca uygun aralıklarla ayrı ayrı uygulanan iki, üç, dört, beş, altı veya daha fazla alt doz olarak uygulanabilir.

In vivo PK parametreleri, insan PK parametrelerinin tahmini için kullanılabilir. İnsan PK'sinin tahmin edilmesi için teknikte bilinen çeşitli yöntemlerin uygulanmasıyla, öngörülen insan klerensi tahmin edilebilir. Örneğin, (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Örnek 9) 3 mL / dak / kg olduğu tahmin edilmiştir ve dağıtım hacminin 1 L / kg olduğu tahmin edilmiştir.

Dolayısıyla, Örnek 9 için öngörülen insan etkili günlük dozunun, 90 ila 130 mg / gün arasında olduğu tahmin edilmiştir.

Mevcut buluşun bir bileşiğinin tek başına uygulanabilmesi mümkün olmakla birlikte, bileşiğin bir farmasötik formülasyon (bileşim) halinde uygulanması tercih edilir.

- 5 Buluşa göre bileşikler, insan veya veterinerlik tıbbında kullanılmak üzere, diğer farmasötikler ile benzer şekilde, uygun herhangi bir yolla uygulama için formüle edilebilir.

Başka bir yönüyle bu buluş, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı (katkı maddesi) ve / veya seyreltici ile birlikte formüle edilmiş, yukarıda tarif edilen bileşiklerin bir veya daha fazlasının terapötik olarak etkili bir miktarını içeren farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimler sağlar. Aşağıda ayrıntılı olarak tarif edildiği gibi, bu buluşun farmasötik bileşimleri aşağıdakiler için uyarlanmış olanlar dahil olmak üzere katı veya sıvı formda uygulama için özel olarak formüle edilebilir: (1) örneğin, drenajlar (drenches) (sulu veya susuz) çözeltiler veya süspansiyonlar), tabletler, 10 boluslar, tozlar, granüller, dile uygulanması için macunlar yoluyla oral uygulama; (2) örneğin, steril bir çözelti veya süspansiyon gibi deri altı, kas içi veya damar içi enjeksiyon yoluyla parenteral uygulama; (3) örneğin, cilde, akciğerlere veya mukoza zarlarına uygulanan bir krem, merhem veya sprey yoluyla topikal uygulama; veya (4) örneğin bir peser, krem veya köpük yoluyla intravajinal veya intrarektal uygulama; (5) 20 dilaltı veya bukkal uygulama; (6) oküler uygulama; (7) transdermal uygulama; veya (8) nazal uygulama.

"Tedavi" teriminin ayrıca profilaksi, terapi ve tedaviyi de kapsaması amaçlanmıştır.

Bu tedaviyi alan hasta, primatlar, özellikle insanlar ve atlar, sığırlar, domuzlar ve koyunlar gibi diğer memeliler dahil olmak üzere ihtiyaç halindeki herhangi bir hayvan; 25 ve genel olarak kümes hayvanları ve evcil hayvanlardır.

Mikroemülsifikasyon teknolojisi, bazı lipofilik (suda çözünmeyen) farmasötik ajanların biyoyararlanımını geliştirebilir. Örnekler arasında Trimetrim (Dordunoo, S. K. , vd. ,Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685- 1713, 1991 ve REV 5901 (Sheen, P. C. vd. J Pharm Sci 80(7), 712- 714, 1991) bulunur. Diğer şeylerin yanı sıra 30 mikroemülsifikasyon, absorpsiyonu tercih edilen şekliyle dolaşım sistemi yerine lenfatik sisteme yönlendirerek, dolayısıyla karaciğeri atlayarak, geliştirilmiş biyoyararlanım sağlar ve bileşiklerin hepatobiliyer dolaşımdaki yıkımını önler.

Tüm uygun amfifilik taşıyıcılar düşünülse de, şu anda tercih edilen taşıyıcılar genellikle Genel Olarak Güvenli olarak Tanınan (GRAS) statüsüne sahip olan ve hem bu buluşun bileşiğini çözebilen hem de bunu, çözelti karmaşık bir su fazı ile temas ettiğinde (insan mide bağırsak sisteminde bulunan gibi) çözeltinin daha sonraki bir aşamasında mikroemülsifiye edebilenlerdir. Genellikle, bu gereksinimleri karşılayan amfifilik maddeler 2- 20'lik HLB (hidrofilik ile lipofilik dengeye) değerine sahiptir ve yapıları C-6 ile C- 20 aralığında düz zincirli alifatik radikaller içerir. Örnekler, polietilen- glikolize yağlı gliseritler ve polietilen glikollerdir.

Ozellikle, Gelucire serisi, Labrafil, Labrasol veya Lauroglikol (hepsi Gattefosse Corporation, Saint Priest, Fransa tarafından üretilen ve dağıtılan), PEG- mono- oleat, PEG- di- oleat, PEG- monolaurat ve di- laurat, Lesitin, Polysorbate 80, vb (ABD'de ve dünya çapında bir dizi şirket tarafından üretilen ve dağıtılan) dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilen amfifilik taşıyıcılar düşünülür.

Bu buluşta kullanılmaya uygun hidrofilik polimerler, suda kolaylıkla çözünür olan, bir vezikül oluşturan lipide kovalent olarak bağlanan ve toksik etkileri olmayan in vivo olarak tolere edilenlerdir (yani biyolojik olarak uyumlu olanlar). Uygun polimerler arasında polietilen glikol (PEG), polilaktik (aynı zamanda polilaktid olarak adlandırılır), poliglikolik asit (aynı zamanda poliglikolid olarak adlandırılır), bir polilaktik- poliglikolik asit kopolimeri ve polivinil alkol bulunmaktadır. Tercih edilen polimerler yaklaşık 100 veya 120 daltondan yaklaşık 5,000 veya 10,000 daltona değişen ve daha tercih edilen şekliyle yaklaşık 300 dalton ile yaklaşık 5,000 dalton arasında bir moleküler ağırlığa sahip olanlardır. Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, polimer yaklaşık 100 ile yaklaşık 5,000 dalton arasında bir moleküler ağırlığa ve daha tercih edilen şekliyle yaklaşık 300 ile yaklaşık 5,000 dalton arasında bir moleküler ağırlığa sahip olan polietilenglikoldur. Özellikle tercih edilen bir düzenlemede, polimer 750 daltonluk polietilenglikoldur (PEG (750)). Polimerler ayrıca burada bulunan monomerlerin sayısı ile da tanımlanabilir; bu buluşun tercih edilen bir düzenlemesi, üç monomerden (yaklaşık 150 dalton) oluşan PEG polimerleri gibi en az yaklaşık üç monomerin polimerlerini kullanır.

Bu buluşta kullanım için uygun olabilecek diğer hidrofilik polimerler arasında, polivinilpirrolidon, polimetoksazolin, polietiloksazolin, polihidroksipropil metakrilamid, polimetakrilamid, polidimetilakrilamid ve hidroksimetilselüloz veya hidroksietilselüloz gibi türetilmiş selülozlar bulunmaktadır.

Bir formülasyon, poliamidler, polikarbonatlar, polialkilenler, akrilik ve metakrilik esterlerin polimerleri, polivinil polimerler, poliglikolidler, polisiloksanlar, poliüretanlar ve bunların kopolimerleri, selülozlar, polipropilen, polietilenler, polistiren, laktik asit ve glikolik asit polimerleri, polianhidritler, poli (orto) esterler, poli (butik asit), poli (valerik asit), poli (laktit- ko- kaprolakton), polisakkaritler, proteinler, polihyaluronik asitler, polisiyanoakrilatlar ve bunların harmanları, karışımları veya bunların kopolimerlerinden oluşan gruptan seçilen bir biyo- uyumlu polimer içerebilir.

Siklodekstrinler sırasıyla Yunan harfleri alfa, beta veya gama ile gösterilen 6, 7 veya 8 glikoz biriminden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Altı glikoz biriminden daha az olan siklodekstrinlerin varlığı bilinmemektedir. Glikoz birimleri alfa- 1,4- glikosidik bağlarla bağlanır. Şeker birimlerinin sandalye konformasyonunun bir sonucu olarak, tüm ikincil hidroksil grupları (C- 2, C- 3'de) halkanın bir tarafında bulunurken, C- 6'daki tüm birincil hidroksil grupları diğer tarafta yer alır. Sonuç olarak, dış yüzler hidrofiliktir, bu da siklodekstrinleri suda çözünür hale getirir. Tersine, siklodekstrinlerin boşlukları hidrofobiktir, çünkü C- 3 ve C- 5 atomlarının hidrojenleri ve eter benzeri oksijenler ile kaplıdır. Bu matrisler, örneğin 17- beta- estradiol gibi steroid bileşikler dahil olmak üzere çeşitli nispeten hidrofobik bileşikler ile kompleksleşmeye izin verir (bkz. örneğin, van Uden vd. Plant Cell Tiss. Org. Cult.38: 1- 3- 113 (1994)). Kompleksleşme, Van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağı oluşumu ile gerçekleşir. Siklodekstrinlerin genel bir incelemesi için bkz. Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl. ,33: 803- 822 (1994).

Siklodekstrin türevlerinin fiziko- kimyasal özellikleri, güçlü bir şekilde süstitüsyon türüne ve derecesine bağlıdır. Örneğin, suda çözünürlükleri çözünmezlikle (örneğin, triasetil- beta- siklodekstrin) % 147 çözünürlük arasında değişir (w / v) (G- 2- beta- siklodekstrin). Ayrıca birçok organik çözücünde çözünürler. Siklodekstrinlerin özellikleri, bunların çözünürlüğünün artırılması veya azaltılması yoluyla çeşitli formülasyon bileşenlerinin çözünürlüğü üzerindeki kontrolü sağlar.

Çok sayıda siklodekstrin ve bunların hazırlanması için yöntemler tarif edilmiştir. Örneğin, Parmetre (I) vd. (US Pat. No.3453259) ve Gramera vd. (US Pat. No.3459731) elektronötr siklodekstrinleri tarif etmiştir. Diğer türevler arasında katyonik özelliklere sahip siklodekstrinler [Parmetre (II), ABD Pat. No.3453257], çözünmez çapraz bağlı siklodekstrinler (Solms, ABD Pat. No.3420788) ve anyonik özelliklere sahip siklodekstrinler [Parmetre (III), ABD Pat. No.3426011] bulunur. Anyonik özelliklere sahip olan siklodekstrin türevleri arasından karboksilik asitler, fosfor asitler, fosfinöz

asitler, fosfonik asitler, fosforik asitler, tiyofosfonik asitler, tiyosülfonik asitler ve sülfonik asitler ana siklodekstrine eklenmiştir [bakınız, Parmetre (III), yukarıda]. Ayrıca, sülfalkil eter siklodekstrin türevleri, Stella vd. (US Pat. No.5,134,127) tarafından açıklanmıştır.

- 5 Lipozomlar, sulu bir iç bölmeyi çevreleyen en az bir lipit iki tabakalı zardan oluşur. Lipozomlar, membran tipi ve büyüklüğü ile karakterize edilebilir. Küçük tek lamelli veziküller (SUV'lar) tek bir membrana sahiptir ve tipik olarak 0.02 ila 0.05 µm çapındadır; büyük tek lamelli kesecikler (LUV'lar) tipik olarak 0.05 µm Oligolamellar büyük veziküllerden daha büyüktür ve çok lamelli veziküller kesecikler çoklu, genellikle eşmerkezli zar katmanlarına sahiptir ve tipik olarak 0.1 µm 'den daha büyüktür. Birkaç eş merkezli olmayan membranlara sahip lipozomlar, yani daha büyük bir vezikül içinde bulunan birkaç küçük vezikül, multiveziküler veziküller olarak adlandırılır.

Bir açıklama, mevcut buluşun bir bileşiğini içeren lipozomları içeren formülasyonlar ile ilgilidir, burada lipozom membran, artan taşıma kapasitesine sahip bir lipozom 15 sağlamak için formüle edilir. Alternatif olarak veya ek olarak, bu buluşun bileşiği lipozomun lipozom çift tabakasının içinde bulunabilir veya üzerine adsorbe olabilir. Mevcut buluşun bileşiği, bir lipit yüzey aktif madde ile birleştirilebilir ve lipozomun içsel alanı içinde taşınır; bu durumlarda, lipozom membran aktif madde- yüzey aktif madde agregatının yıkıcı etkilerine direnmek üzere formüle edilir.

- 20 Bir lipozomun iki lipid tabakası, polietilen glikol (PEG) ile türetilmiş lipitleri içerir, öyle ki PEG zincirleri, lipit çift tabakanın iç yüzeyinden lipozom tarafından kapsüllenmiş iç alana uzanır ve lipit çift tabakasının dış kısmından çevreleyen ortama uzanır.

Lipozomlar içinde bulunan aktif maddeler çözündürülmüş formdadır. Yüzey aktif madde ve etken maddenin agregatları (örneğin, ilgili etken maddeyi içeren emülsiyonlar veya miseller), lipozomların iç alanı içinde tutulabilir. Bir yüzey aktif madde, etken maddeyi dağıtmak ve çözündürmek üzere hareket eder ve sınırlayıcı 25 olmaksızın, çeşitli zincir uzunluklarına sahip (örneğin, yaklaşık C. sub 14 ila C. sub.20)) biyoyumlu lizofosfatidilkolinleri (LPC'ler) dahil olmak üzere herhangi bir uygun alifatik, sikloalifatik veya aromatik yüzey aktif maddeden seçilebilir. PEG- lipidler gibi polimer 30 türevli lipidler de misel / membran füzyonunu inhibe etmek için hareket edecekleri için ve yüzey aktif madde moleküllerine bir polimerin ilave edilmesinin yüzey aktif maddenin CMC'sini azaltmasından ve misel oluşumu için yardımcı olmasından dolayı misel oluşumu için kullanılabilirler. Tercih edilenler, mikromolar aralıkta CMC'lere sahip

yüzey aktif maddelerdir; daha yüksek CMC'lere sahip yüzey aktif maddeler lipozomlar içinde sıkışmış miselleri hazırlamak için kullanılabilir, ancak misel yüzey aktif madde monomerleri lipozom çift katman stabilitesini etkileyebilir ve istenen stabiliteye sahip bir lipozom tasarlamada bir faktör olabilir.

- 5 Lipozomlar, teknolojiye bilinen çeşitli tekniklerin herhangi biri ile hazırlanabilir. Bakınız, örneğin, ABD Pat. No.4235871; Yayınlanmış PCT başvuruları WO 96/14057; Yeni RRC Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), pages 33- 104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.
- 10 Örneğin, lipozomlar, önceden oluşturulmuş lipozomları, lipid- aşılınmış polimerlerden oluşan misellere maruz bırakmak gibi, önceden oluşturulmuş lipozomlara bir hidrofilik polimer ile türetilmiş bir lipidin difüzyonu ile, lipozomda arzu edilen türetilmiş lipidin nihai mol yüzdesine karşılık gelen lipid konsantrasyonlarında hazırlanabilir. Hidrofilik bir polimer içeren lipozomlar, teknikte bilindiği gibi homojenizasyon, lipit alanlı
- 15 hidrasyon veya ekstrüzyon teknikleriyle de oluşturulabilir.

Bir açıklamada, lipozomlar, seçilen bir boyut aralığında büyük ölçüde homojen boyutlara sahip olacak şekilde hazırlanır. Bir etkili boyutlandırma yöntemi, lipozomların sulu bir süspansiyonunun, seçilmiş bir eş dağılımlı gözenek boyutuna sahip olan bir dizi polikarbonat membrandan ekstrüde edilmesini içerir; membranın gözenek

20 büyüklüğü kabaca, o zar boyunca ekstrüzyon yoluyla üretilen en büyük lipozom boyutlarına karşılık gelecektir. Bakınız, örneğin, ABD Pat. No.4,737,323 (12 Nisan1988).

Bir formülasyonun salım özellikleri, kapsülleyici malzemeye, kapsüllenmiş ilacın konsantrasyonuna ve salım değiştiricilerin mevcudiyetine bağlıdır. Örneğin, salım pH'a

25 bağımlı olarak manipüle edilebilir, örneğin midede olduğu gibi sadece düşük bir pH'da ya da bağırsakta olduğu gibi daha yüksek bir pH'da salgılanan pH'a duyarlı bir kaplama kullanılır. Enterik bir kaplama, mideden geçtikten sonra ortaya çıkana kadar salımın önlenmesi için kullanılabilir. Farklı materyallerde kapsüllenmiş çoklu siyanür veya siyanamid karışımları, midede bir ilk salım elde etmek için kullanılabilir, daha sonra

30 bağırsakta serbest bırakılır. Salım ayrıca, tuzun veya gözenek oluşturucu maddelerin dahil edilmesiyle de manipüle edilebilir; bu, kapsülden difüzyon yoluyla ilacın su alımını veya salımını artırabilir. İlacın çözünürlüğünü değiştiren yardımcı maddeler de salım oranını kontrol etmek için kullanılabilir. Matrisin bozunmasını artıran veya matristen

salınan ajanlar da dahil edilebilir. Bunlar, ilaca eklenebilir, ayrı bir faz olarak eklenebilir (yani partiküller olarak) veya bileşiğe bağlı olarak polimer fazında birlikte çözünebilir. Her durumda miktar, yüzde 0.1 ile yüzde otuz (w / v polimer) arasında olmalıdır. Bozunmayı arttırıcı maddelerin türleri arasında, amonyum sülfat ve amonyum klorür gibi inorganik tuzlar, sitrik asit, benzoik asit ve askorbik asit gibi organik asitler, sodyum karbonat, potasyum karbonat, kalsiyum karbonat, çinko karbonat ve çinko hidroksit gibi inorganik bazlar ve protamin sülfat, spermin, kolin, etanolamin, dietanolamin ve trietanolamin gibi organik bazlar ve Tween® ve Pluronic® gibi yüzey aktif maddeler bulunur. Matrislere mikroyapı ekleyen gözenek oluşturuucu maddeler (yani inorganik tuzlar ve şekerler gibi suda çözünen bileşikler) partiküller olarak ilave edilir. Aralık, yüzde bir ile otuz (w / v polimer) arasında olmalıdır.

Alım, parçacıkların bağırsakta kalma süresini değiştirerek de manipüle edilebilir. Bu, örneğin, bir mukozal yapışkan polimerin partikülü kaplaması veya kapsülleyici malzeme olarak seçilmesiyle elde edilebilir. Örnekler arasında kitosan, selülozlar ve özellikle poliakrilatlar gibi serbest karboksil gruplarına sahip olan çoğu polimerler yer alır (burada kullanıldığı şekliyle, poliakrilatlar, akrilat grupları ve siyanoakrilatlar ve metakrilatlar gibi modifiye edilmiş akrilat grupları dahil olmak üzere polimerler anlamına gelir).

Farmasötik Kombinasyonlar

Buluş özellikle, burada sözü edilen hastalıkların bir veya daha fazlasının tedavisinde kullanılmak üzere formül (I)'in bir bileşiği (veya formül (I)'in bir bileşiğini içeren bir farmasötik bileşim) ile ilgilidir; burada tedaviye verilen yanıt, örneğin tam bir tedavi veya remisyona kadar hastalık semptomlarının bir veya daha fazlasının kısmen veya tamamen giderilmesiyle kanıtlandığı gibi faydalıdır.

Philadelphia kromozom pozitif (Ph +) ALL, yetişkin ALL'nin % 15- 30'unu ve pediatrik ALL'nin % 5'ini oluşturur (Faderl S, Garcia- MAnero G, Thomas D, vd. Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002;6:142- 160). Pediatrik Ph + ALL, daha büyük bir yaşla (tüm ALL hastaları için ortalama olarak 9- 10 yıl ve tüm ALL hastaları için yaklaşık 4 yıl) ve daha yüksek WBC sayıları ile karakterizedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda Ph + ALL, BCR- ABL1 proteininin ifadesi ile sonuçlanacak şekilde, BCRgeninin kromozom 22 üzerine kromozom 9'dan transloke edilen ABL gen dizileri ile füzyonuyla sonuçlanan, kromozom 9 ve 22 (t (9; 22) (q34; q1 1)) arasında bir

karşılıklı translokasyon ile karakterize edilir. BCR- ABL1'in Ph + ALL hastalarının yaklaşık % 85'inde saptanabilen p190BCR- ABL1 ve Ph + ALL hastalarının yaklaşık % 15'inde tanımlanan tipik bir CML olan p210 BCR- ABL1 olmak üzere iki primer varyantı vardır (Dombret H, Galbert J, Boiron J vd. Outcome of Treatment in Adults with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia- Results of the prospective multicenter LALA- 94 trial. Blood 2002; 100:2357- 2366; Faderl S, Garcia-MAnero G, Thomas D, vd. Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002;6:142- 160).

ALL'nin tedavisi, daha yüksek relaps riski olan hastalar için gittikçe yoğun tedavi ile birlikte her bir hastanın risk sınıflandırmasına dayanmaktadır; bu strateji gereksiz toksisiteyi sınırlarken, remisyon oranlarını en üst düzeye çıkarır. Kombinasyon kemoterapisi ve semptomatik santral sinir sistemi lösemisi tedavisinden başlayarak, relaps riski yüksek olan hastalar için daha yeni ve yoğun tedavi rejimlerine kadar ilerleme artarak devam etmiştir (C. H. Pui and W. E. Evans. Acute Lymphoblastic Leukemia New Engl J Med 1998;339:605- 615;). İmatinib geliştirilmeden önce, Ph + ALL hastaları, yoğun kemoterapi ve ardından ideal olarak eşleşen bir donör ile birlikte hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ile tedavi edilmekteydi, çünkü bunun diğer donörlerle HSCT'ye veya yalnızca kemoterapiye karşı ilerleyen EFS ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Genel olarak ve ALL'li pediatrik hastaların çoğunluğunun aksine, Ph + ALL'li hastalar düşük oranlı olaysız sağkalım oranlarıyla (EFS) kötü prognoza sahiptirler (Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka- Schaub G, Kamps W, vd. New Engl J Med 2000;342:998- 1006).

Mevcut terapiler (GLEEVEC®, TASIGNA®, SPRYCEL®, BOSULIF®, ICLUSIG™ ve benzeri gibi) kinaz alanının ATP bağlanma yerine bağlanır. Tersine, buluşun bileşikleri, ATP- bağlama yerinden farklı olan kinaz alanındaki bir yere bağlanan güçlü BCR- ABL1, ABL1 ve ABL2 inhibitörleridir.

Bu nedenle, buluşun yeni, allosterik etki mekanizmalarına sahip bileşikler, tek başına bir terapi olarak kullanılabilir veya GLEEVEC®, TASIGNA®, SPRYCEL®, BOSULIF® ve ICLUSIG™'den seçilen mevcut terapiler ile kombinasyon halinde veya ardışık olarak kullanılabilirler.

Tek başına bir tedavi olarak, buluşun bileşikleri BCR- ABL1, ABL1 ve ABL2 ile ilgili hastalıkları ve bozuklukları tedavi etmek için kullanılabilir. BCR- ABL1, doğal tip veya V299L, T315I, F317I / L, Y253F / H, E255K / V ve F359C / V'den seçilen bir mutant BCR- ABL1 olabilir. Buluşun bileşikleri, ATP- bağlama yerinde ortaya çıkan mutasyonların bir sonucu olarak mevcut terapilere cevap vermeyen hastaları tedavi etmek için kullanılabilir. Bir kombinasyon terapisi olarak, buluşun bileşikleri, iki güçlü, mekanistik olarak farklı BCR- ABL inhibitörlerinin bir kombinasyonu kullanılarak Ph + lösemili hastaları tedavi etmek için eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Klinikte kombinasyon yaklaşımı, hastalara tümör yükünde daha derin ve daha uzun süreli bir azalma ile daha az relaps riski sağlayabilir.

Kronik miyeloid lösemi (KML) ve akut lenfoblastik lösemiden (ALL) seçilen bir lösemiye sahip olan sıcak kanlı bir hayvan, söz konusu hayvana, buluşun bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktarının ve imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib ve bafetinibden seçilen bir bileşiğin terapötik olarak etkili miktarının ardışık olarak uygulanmasını içeren bir tedaviye tabi tutulabilir.

Sıcak kanlı hayvan insan (hasta) olabilir.

Buluşun bileşiği, (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Örnek 9**) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olabilir.

(R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Örnek 9) dozu 90- 130 mg olabilir.

Nilotinibin dozu 10- 50 mg / kg olabilir, imatinibin dozu 50- 200mg / kg, dasatinibin 5- 20 mg / kg olabilir veya ponatinib 2- 10 mg / kg olabilir.

Bosutinibin dozu 500 mg olabilir.

Kronik miyeloid lösemi (KML) ve akut lenfoblastik lösemiden (ALL) seçilen bir lösemiye sahip olan sıcakkanlı bir hayvan, söz konusu hayvana, buluşun bir bileşiğinin veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzun terapötik olarak etkili bir miktarının ve imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib ve bafetinibden seçilen bir bileşiğin terapötik olarak etkili miktarının eşzamanlı uygulanmasını içeren bir yolla tedavi edilebilir.

Sıcakkanlı hayvan bir insan (hasta) olabilir.

Buluşun bileşiği, (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Örnek 9**) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olabilir.

- 5 (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Örnek 9) dozu 90- 130 mg olabilir.

Nilotinibin dozu 10- 50 mg / kg olabilir, imatinibin dozu 50- 200mg / kg, dasatinibin 5- 20 mg / kg olabilir veya ponatinib 2- 10 mg / kg olabilir.

Bosutinibin dozu 500 mg olabilir.

- 10 Kronik miyeloid lösemi (KML) ve akut lenfoblastik lösemiden (ALL) seçilen bir lösemiye sahip olan sıcak kanlı bir hayvan, söz konusu hayvana, bir (R) - N- (4)(klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (**Örnek 9**) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktarının ve nilotinibin terapötik olarak etkili bir miktarının
- 15 eşzamanlı olarak uygulanmasını içeren bir yolla tedavi edilebilir.

- Formül (I)'in bir bileşiği, diğer antineoplastik bileşiklerle kombinasyon halinde de kullanılabilir. Bu gibi bileşikler, bunlarla sınırlı olmamak üzere ribonükleotid redüktaz inhibitörleri, topoizomera I inhibitörleri; Ruxolitinib gibi JAK inhibitörleri; LDE225 gibi yumuşatılmış inhibitörler; interferon; topoizomera II inhibitörleri; mikrotübül aktif
- 20 bileşikler; alkileyici bileşikler; histon deasetilaz inhibitörleri; RAD001 gibi mTOR inhibitörleri; antineoplastik antimetabolitler; platin bileşikler; bir protein veya lipit kinaz aktivitesini hedefleyen / azaltan bileşikler metionin aminopeptidaz inhibitörleri; biyolojik cevap değiştiricileri; Ras onkojenik izoformların inhibitörleri; telomera inhibitörleri; proteazom inhibitörleri; FLUDARABINE gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde
- 25 kullanılan bileşikler; midostaurin gibi PKC aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler; Conforma Therapeutics'den 17- AAG (17- allilaminogeldanamisin, NSC330507), 17- DMAG (17- dimetilaminoetilamino- 17- demetoksi- geldanamisin, NSC707545), IPI- 504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 gibi HSP90 inhibitörleri; temozolomid (TEMODAL®); GlaxoSmithKline'dan SB715992 veya SB743921 veya
- 30 CombinatoRx'den pentamidin / klorpromazin gibi kinesin spindle protein inhibitörleri; BEZ235, BKM120 veya BYL719 gibi PI3K inhibitörleri; Array PtoPharma'dan ARRY142886, AstraZeneca'dan AZD6244, Pfizer'den PD181461 gibi MEK

inhibitörleri; lökovorin, EDG bağlayıcılar, antilösemi bileşikleri, S- adenosilmetionin dekarboksilaz inhibitörleri, antiproliferatif antikorlar veya diğer kemoterapötik bileşikleri içerir. Ayrıca alternatif olarak veya ek olarak iyonlaştırıcı radyasyon ile kombinasyon halinde kullanılabilirler. Ayrıca alternatif olarak veya ek olarak ruksolitinib gibi JAK inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılabilirler.

Ayrıca, alternatif olarak veya ek olarak LDE225 gibi yumuşatılmış inhibitörlerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

Ayrıca, alternatif olarak veya ek olarak interferon ile kombinasyon halinde kullanılabilirler.

10 "Ribonükleotid redüktaz inhibitörleri" terimi, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, fludarabin ve / veya sitosin arabinosid (ara- C), 6- tiyoguanin, 5- fluorourasil, kladribin, 6- merkaptopurin (özellikle ALL'ye karşı ara- C ile kombinasyon halinde), klofarabin, nelarabin (9- β - arabinofuranosilguaninin bir ön ilacı, ara- G), pentostatin, hidroksiüre veya 2- hidroksi- 1H- isoindol- 1,3- dion türevlerini ifade eder (Nandy vd. *Açta Oncologica* 1994; 33: 953- 961).

Burada kullanıldığı şekliyle "topoizomeraz I inhibitörü" terimi, topotekan, gimatekan, irinotekan, kamptotetikan ve bunun analogları, 9- nitrokamptotesin ve makromoleküler kamptotesin konjugatı PNU- 166148'i içerir (W099 / 17804 belgesindeki AI bileşiği). Irinotekan örneğin pazarlandığı haliyle, örneğin CAMPTOSAR markası altında uygulanabilir. Topotekan örneğin, pazarlandığı haliyle, örneğin HYCAMTIN markası altında uygulanabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "topoizomeraz II inhibitörü" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere doksorubisin (örneğin, lipozomal formülasyon örneğin CAELYX dahil olmak üzere), daunorubisin, epirubisin, idarubisin ve nemorubisin gibi antrasiklinleri ve 25 antraknonlar mitoksantron ve lo- soksantronu ve podofillotoksinler etoposid ve teniposidi içerir. Etoposid örneğin pazarlandığı haliyle, örneğin ETOPOPHOS markası altında uygulanabilir. Teniposid örneğin pazarlandığı haliyle, örneğin VM 26- BRISTOL markası altında uygulanabilir. Doksorubisin örneğin pazarlandığı haliyle, örneğin ADRIBLASTIN veya ADRIAMYCIN ticari markası altında uygulanabilir. Epirubisin, 30 pazarlandığı haliyle, FARMORUBICIN markası altında uygulanabilir. Idarubisin örneğin pazarlandığı haliyle, örneğin ZAVEDOS markası altında uygulanabilir.

Mitoksantron örneğın pazarlandığı haliyle, örneğın NOVANTRON ticari markası altında uygulanabilir.

"Mikrotüböl aktif bileşik" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere örneğın paklitaksel ve dosetaksel gibi taksanlar, örneğın, vinblastin, özellikle vinblastin sülfat gibi vinka alkaloidleri, vinkristin özellikle vinkristin sülfat ve vinorelbin, diskodermolidler, kolşisin ve epotilonlar ve bunların türevleri, örneğın epotilon B veya D veya bunların türevleri dahil olmak üzere mikrotüböl stabilize edici, mikrotüböl destabilize edici bileşikler ve mikrotüböl polimerizasyon inhibitörlerini ifade eder. Paklitaksel örneğın pazarlandığı haliyle, örneğın TAXOL uygulanabilir. Dosetaksel örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın TAXOTERE markası altında uygulanabilir. Vinblastin sülfat örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın VINBLASTIN RP markası altında uygulanabilir. Vinkristin sülfat örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın FARMISTIN markası altında uygulanabilir. Discodermolide örneğın, açıklandığı gibi US 5,010,099 belgesinde açıklandığı gibi elde edilebilir. Ayrıca, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 ve WO 00/31247 belgelerinde açıklanan Epotilon türevleri de dahil edilmiştir. Özellikle tercih edilenler Epotilon A ve / veya B'dir.

Burada kullanıldığı şekliyle "alkilleyici bileşik" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, siklofosfamid, ifosfamid, melfalan veya nitrozoüreyi (BCNU veya Gliadel) içerir. Siklofosfamid örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın CYCLOSTIN markası altında uygulanabilir. Ifosfamid örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın HOLOXAN markası altında uygulanabilir.

"Histon deasetilaz inhibitörleri" veya "HDAC inhibitörleri" terimi, histon deasetilazı inhibe eden ve antiproliferatif aktiviteye sahip olan bileşiklere ilişkindir. Bu, WO 02/22577 belgesinde açıklanan LDH589 gibi bileşikler, özellikle N- hidroksi- 3- [4 - [(2- hidroksietil) [2- (1H- indol- 3- il) etil] - amino] metil] fenil] - 2E- 2- propenamid, N- hidroksi- 3- [4 - [[2- (2- metil- 1H- indol- 3- il) - etil] - amino] metil] fenil] - 2E- 2- propenamid ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içerir. Ayrıca, özellikle Suberoylanilid hidroksamik asidi (SAHA) içerir.

"Antineoplastik antimetabolit" terimi, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte 5- fluorourasil veya 5- FU, kapesitabin, gemsitabin, 5- azasitidin ve dekitabin, metotreksat ve edatreksat gibi DNA demetilasyon bileşikler ve pemetreksed gibi folik asit antagonistlerini içerir. Kapesitabin örneğın, pazarlandığı haliyle, örneğın XELODA

markası altında uygulanabilir. Gemsitabin örneğin, pazarlandığı haliyle, örneğin GEMZAR markası altında uygulanabilir.

Burada kullanılan "platin bileşiği" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, karboplatin, cis- platin, cisplatinum ve oksaliplatin içerir. Karboplatin örneğin, pazarlandığı haliyle, 5 örneğin CARBOPLAT markası altında uygulanabilir. Oksaliplatin örneğin, pazarlandığı haliyle, örneğin ELOXATIN markası altında uygulanabilir.

"Bir protein veya lipid kinaz aktivitesini hedefleyen / azaltan bileşikler" terimi; veya burada kullanıldığı şekliyle bir "protein veya lipid fosfataz aktivitesi", bunlarla sınırlı olmamak üzere, protein tirozin kinaz ve / veya serin ve / veya treonin kinaz inhibitörleri 10 veya lipid kinaz inhibitörlerini içerir, örneğin:

a) ABL1 ailesinin üyelerinin aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler, bunların gen füzyon ürünleri (örneğin BCR- ABL1 kinaz) ve mutantları, örneğin ABL1 aile üyelerinin aktivitesini azaltan veya inhibe eden ve gen füzyon ürünlerini hedefleyen bileşikler, örneğin imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, 15 PD180970, AG957, NSC 680410 ve PD173955;

b) protein kinaz C (PKC) ve serin / treonin kinazların Raf ailesinin üyelerinin, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB / Akt ve Ras / MAPK ailesi üyelerinin ve / veya sikline bağımlı kinaz familyasının (CDK) üyelerinin ve özellikle ABD 5,093,330 belgesinde açıklanan staurosporin türevlerinin, örneğin midostaurinin aktivitesini hedefleyen, 20 azaltan veya inhibe eden bileşikler; örnek olabilecek diğer bileşikler örneğin UCN- 01, safinol, BAY 43- 9006, Bryostatin 1, Perifosin; Ilmofosine; RO 318220 ve RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531 / LY379196; WO 00/09495 belgesinde açıklananlar gibi izokinolin bileşikler; FTIs; BEZ235 (bir P13K inhibitörü) veya AT7519 (CDK inhibitörü);

"mTOR inhibitörleri" terimi, rapamisin (mTOR) memeli hedefini inhibe eden ve sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI- 779 ve ABT578 gibi antiproliferatif aktiviteye sahip olan bileşikler ifade eder. 25

Burada kullanıldığı şekliyle "biyolojik yanıt modifiye edici" terimi, bir lenfokine veya interferonlara örneğin interferon γ'ya karşılık gelir.

"Ras onkojenik izoformların inhibitörü" terimi, Örneğin Burada kullanıldığı şekliyle H- Ras, K- Ras veya N- Ras, Ras'ın onkojenik aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe 30

eden bileşikler örneğin bir "farnesil transferaz inhibitörü"nü örneğin L- 744832, DK8G557 veya R115777'yi (Zarnestra) ifade eder.

Burada kullanılan "telomeraz inhibitörü" terimi, telomeraz aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler ifade eder. Telomeraz aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler özellikle telomeraz reseptörünü inhibe eden bileşikler örneğin telomestatin'dir.

Burada kullanıldığı şekliyle "metiyonin aminopeptidaz inhibitörü" terimi, metiyonin aminopeptidazın aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler ifade eder. Metiyonin aminopeptidazın aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler örneğin bengamid veya bunun bir türevidir.

Burada kullanıldığı şekliyle "proteazom inhibitörü" terimi, proteazomun aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler ifade eder. Proteazomun aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler örneğin Bortezomid (Velcade™) ve MLN 341'i içerir.

Burada kullanılan "HSP90 inhibitörleri" terimi, HSP90'ın intrinsik ATPaz aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler; ubikuitin proteozom yolağı yoluyla HSP90 istemci proteinlerini degrade eden, hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler içerir. HSP90'ın intrinsik ATPaz aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler, özellikle HSP90'ın ATPaz aktivitesini inhibe eden bileşikler, proteinler veya antikorlar, örneğin, 17- allilamino, 17- demetoksigeldanamisin (17AAG), bir geldanamisin türevidir; geldanamisin ile ilişkili diğer bileşikler; radicicol ve HDAC inhibitörleridir. Örnek HSP90 inhibitörleri HSP990 ve AUY922'dir.

Akut miyeloid lösemisinin (AML) tedavisi için, formül (I) 'in bileşikler, standart lösemi terapileri ile kombinasyon halinde, özellikle AML'nin tedavisi için kullanılan terapiler ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Özellikle formül (I)'e ait bileşikler, örneğin farnesil transferaz inhibitörleri ve / veya Daunorubisin, Adriamisin, Ara- C, VP- 16, Teniposid, Mitoksantron, Idarubisin, Karboplatinum ve PKC412 gibi AML'nin tedavisi için yararlı diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Sodyum bütirat ve suberoilanolid hidroksamik asit (SAHA) gibi histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin aktivitesini hedefleyen, azaltan veya inhibe eden bileşikler, histon deasetilazlar olarak bilinen enzimlerin aktivitesini inhibe eder. Spesifik HDAC inhibitörleri MS275, SAHA, FK228 (eski FR901228), Trikostatın A ve US 6,552,065,

özellikle, N- - hidroksi- 3- [4 - [[[2- (2- metil- 1H- indol- 3- il) - etil] - amino] - metil] fenil] - 2E- 2- propenamid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve N- - hidroksi- 3- [4 - [(2- hidroksietil) {2- (1H- indol- 3- il) etil] - amino] metil] fenil] - 2E- 2- propenamid veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, özellikle laktat tuzunu içerir.

Tümör hücrelerine zarar veren yaklaşımlar, iyonlaştırıcı radyasyon gibi yaklaşımları ifade eder. Yukarıda ve bundan sonra sözü edilen "iyonize edici radyasyon" terimi, ya elektromanyetik ışınlar (örneğin, X- ışınları ve gama ışınları gibi) ya da parçacıklar (alfa ve beta parçacıkları gibi) halinde meydana gelen iyonize edici radyasyon anlamına gelir. Radyasyon terapisinde, bunlarla sınırlı olmamak üzere, iyonlaştırıcı radyasyon sağlanır ve teknikte bilinmektedir. Bakınız Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita vd. ,Ed. ,4. Baskı, cilt1, sayfa248- 275 (1993).

Burada kullanıldığı şekliyle "S- adenosilmetiyonin dekarboksilaz inhibitörleri" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, US 5,461,076 belgesinde açıklanan bileşikler içerir.

"Diğer kemoterapötik bileşikler" arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bitki alkaloidleri, hormonal bileşikler ve antagonistler; biyolojik yanıt modifiye ediciler, tercih edilen şekliyle lenfokinler veya interferonlar; antisens oligonükleotidler veya oligonükleotid türevleri; shRNA veya siRNA; veya başka veya bilinmeyen etki mekanizmasına sahip çeşitli bileşikler veya bileşikler bulunur.

Kod no, jenerik veya ticari isimlerle tanımlanan aktif bileşiklerin yapısı, standart "Merck İndeksi" dergisinin asıl baskısından veya veritabanlarından veya örneğin Uluslararası Patent (örneğin IMS Dünya Yayınları) gibi veri tabanlarından alınabilir.

Mevcut açıklamada yapılan referansların alıntılarında hiçbir, alıntı yapılan referansların, mevcut buluşun patent verilebilirliğini olumsuz yönde etkileyecek önceki teknikler olduğu kabulü olarak anlaşılmamalıdır.

Buluşun Bileşiklerini Yapma İşlemleri

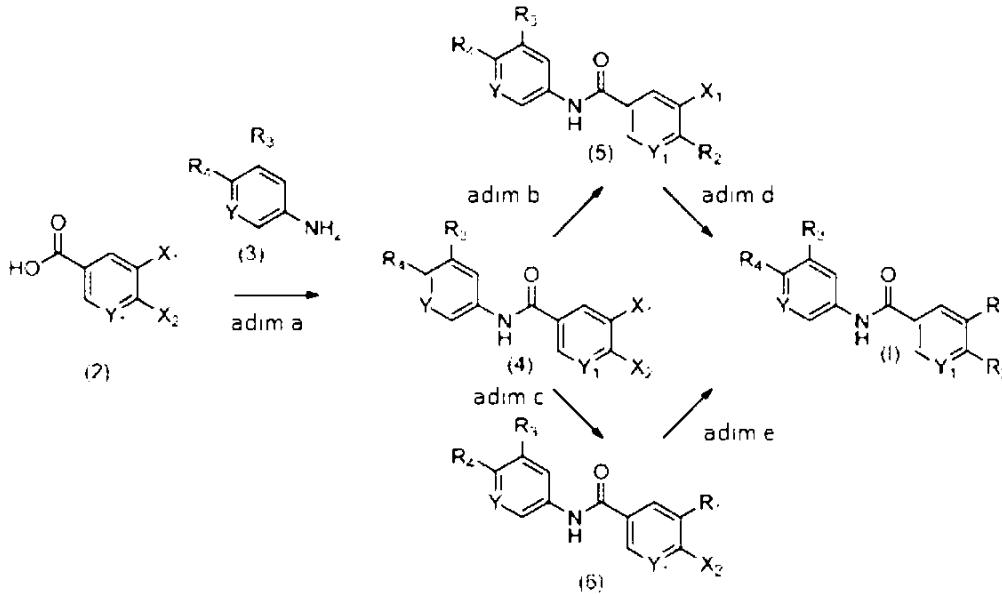
Mevcut tarifname ayrıca, buluşun bileşiklerinin hazırlanmasına yönelik işlemleri de içerir. Tarif edilen reaksiyonlarda, reaktif fonksiyonel grupların, örneğin hidroksi, amino, imino, tiyo veya karboksi gruplarının, bunların varlığı son üründe arzu ediliyorsa, reaksiyonlara istenmeyen katılımlarından kaçınmak için, korunması gerekli olabilir. Geleneksel koruma grupları, standart uygulamaya uygun olarak kullanılabilir, örneğin,

bkz. TWGreene ve P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Burada daha önce veya bundan sonra verilen sıcaklıklar söz konusu olduğunda, "yaklaşık" ifadesi, verilen sayısal değerlerden küçük sapmalar olarak değerlendirilmelidir, örneğin $\pm\%$ 10'luk varyasyonlar tolere edilebilir. Bütün reaksiyonlar bir veya daha fazla seyreltici ve / veya çözücünün varlığında meydana gelebilir. Başlangıç materyalleri eş molar miktarlarda kullanılabilir; alternatif olarak, örneğin bir çözücü olarak işlev görmek veya dengeyi kaydırmak veya genel olarak reaksiyon hızlarını artırmak için bir bileşik fazla kullanılabilir. Asitler, bazlar veya katalizörler gibi tepkime yardımcıları, teknik alanda bilindiği gibi, reaksiyon için gerekli olan ve genellikle bilinen prosedürlere uygun olarak uygun miktarlarda ilave edilebilir.

Formül (I) bileşikleri aşağıdaki Reaksiyon Şeması I'deki işlemlerle hazırlanabilir:

Reaksiyon şeması 1:



burada Y, Y₁, R₁, R₂, R₃ ve R₄ Buluşun Özeti'nde formül (I) için tanımlandığı gibidir ve X₁ ve X₂ halojen atomlarını temsil eder, X₁ kloro, bromo veya iyodo ve X₂ kloro veya floro arasından seçilebilir.

Adım a: Formül (4) 'e ait bir bileşik, uygun bir çözücünün (örneğin tetrahidrofuran veya bir benzeri) ve bir organik bazın (örneğin diizopropiletilamin veya benzeri) varlığında bir formül (3) bileşiği ile reaksiyona sokularak hazırlanabilir. Reaksiyon yaklaşık 0 °C

ila yaklaşık oda sıcaklığı arasında gerçekleşir ve tamamlanması yaklaşık 2 saat sürebilir.

Formül (2) 'ye ait bir bileşiğin asit klorürü, bir katalizör (örneğin dimetilformamid veya benzeri) ve uygun bir çözücü (örneğin toluen veya benzeri) varlığında bir klorlama maddesi (örneğin, tiyonil klorür veya oksalil klorür veya benzerleri) ile hazırlanabilir. Reaksiyon yaklaşık oda sıcaklığında veya yaklaşık 85 °C'ye ısıtılarak gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 2 saat sürebilir.

Adım b: Formül (5)'e ait bir bileşik, formül (4)'e ait bir bileşiğin uygun bir çözücünün (örneğin 2- propanol veya dimetil sülfoksit veya benzerleri) ve uygun bir organik bazın (örneğin diizopropiletilamin veya trietilamin veya benzerleri) varlığında R₂- H ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₂ Buluşun Özeti'nde tanımlandığı gibidir. Reaksiyon yaklaşık 90 °C ile yaklaşık 140 °C arasında gerçekleşir ve tamamlanması yaklaşık 30 dakika ile yaklaşık 72 saat arasında sürebilir.

Adım c: Formül (6) 'ya ait bir bileşik, formül (4)'ün bir bileşiğinin, X₁ tercih edilen şekliyle bromo veya iyododur, uygun bir çözücü (örneğin dimetoksietan veya dimetoksietan ve suyun bir karışımı veya benzerleri), uygun bir inorganik baz (örneğin sodyum karbonat veya benzeri) ve bir paladyum katalizörü (örneğin bis (trifenilfosfin) paladyum (II) diklorür veya 1,1'- bis (difenilfosfino) ferrosen- paladyum (II) diklorür diklorometan kompleksi veya tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0) veya benzerleri) ve isteğe bağlı olarak bir yardımcı çözücü (örneğin, etanol veya benzerleri) varlığında R₁- Z₁ ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₁ burada tanımlandığı gibidir, burada Z₁ tercih edilen şekliyle bir boronik asit veya esterdir (Suzuki reaksiyonu). Reaksiyon yaklaşık 80 °C ile yaklaşık 130 °C arasında gerçekleşir ve tamamlanması yaklaşık 20 dakika ile yaklaşık 18 saat arasında sürebilir.

Alternatif olarak, adım c, formül (4)'nin bir bileşiğinin, X₁ tercih edilen şekliyle bromo veya iyododur, uygun bir çözücü (örneğin dimetil sülfoksit veya benzerleri) ve bir paladyum katalizörü (örneğin tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0) varlığında R₁- Z₂ ile reaksiyona sokulmasıyla meydana gelebilir, burada R₁ burada tanımlandığı gibidir, Z₂ tercih edilen şekliyle bir trialkilstannil reaktandır (Stille reaksiyonu). Reaksiyon yaklaşık 140 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 18 saat sürebilir.

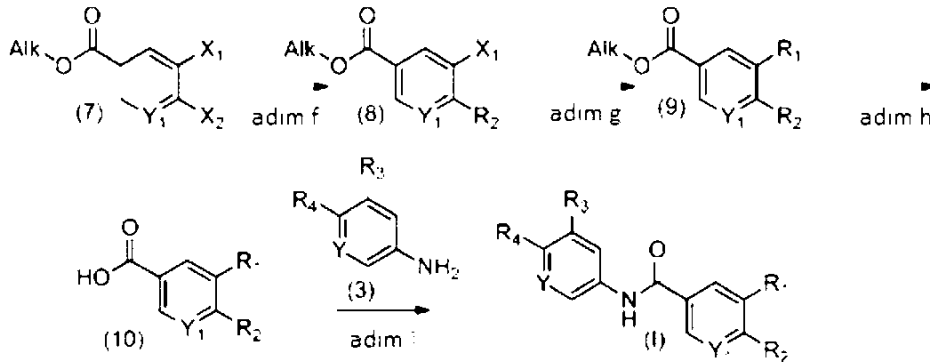
Adım d: Formül (I) 'e ait bir bileşik, formül (5)'in bir bileşiğinin, X₁ tercih edilen şekliyle bromo veya iyododur, uygun bir çözücü (örneğin dimetoksietan veya bir dimetoksietan

ve su karışımı veya benzeri), bir inorganik baz (örneğin sodyum karbonat veya benzerleri) ve bir paladyum katalizörü (örneğin bis (trifenilfosfin) paladyum (II) diklorür veya 1,1'- bis (difenilfosfino) ferrosen- paladyum (II) diklorür diklorometan kompleksi veya tetrakis (trifenilfosfin) paladyum (0) veya benzerleri) ve isteğe bağlı olarak bir yardımcı çözücü (örneğin, etanol veya benzeri) varlığında R_1 - Z_1 ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R_1 burada tanımlandığı gibidir, Z_1 tercih edilen şekliyle bir boronik asit veya esterdir (Suzuki reaksiyonu). Reaksiyon yaklaşık 80- 130 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 20 dakika ila 2 saat arasında sürebilir.

Adım e: Formül (I) 'e ait bir bileşik, formül (6)' ya ait bir bileşiğin uygun bir çözücü (örneğin 2- propanol veya dimetil sülfoksit veya benzeri), bir organik baz (örneğin diizopropiletilamin veya trietilamin veya benzerleri) varlığında, R_2 - H ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R_2 burada tarif edildiği gibidir. Reaksiyon yaklaşık 90- 140 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 30 dakika ila 72 saat arasında sürebilir.

Formül (I)'in bileşikleri, aşağıdaki Reaksiyon Şeması II'deki gibi ilerleyerek hazırlanabilir:

Reaksiyon şeması II:



burada Y , Y_1 , R_1 , R_2 , R_3 ve R_4 Buluşun 'Özeti'nde tanımlandığı gibidir ve X'indeki formül (I) için tanımlandığı gibidir ve X_1 ve X_2 halojen atomlarını temsil eder, X_1 özellikle kloro, bromo veya iyodo, X_2 özellikle kloro veya floro ve Alk, düşük alkil zinciri, özellikle metildir.

Adım f: Formül (8)'e ait bir bileşik, b adımına benzer şekilde, formül (7)' ye ait bir bileşiğin R_2 - H ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R_2 burada tanımlandığı gibidir.

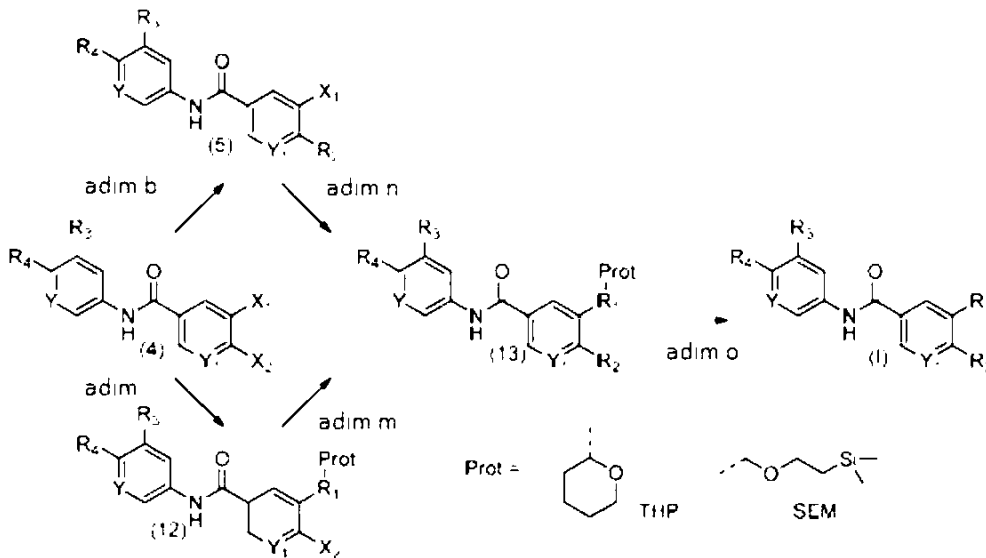
Adım g: Formül (9)'a ait bir bileşik, X_1 tercih edilen şekliyle bromo veya iyododur, d adımına benzer bir şekilde, formül (8)'in bir bileşiğinin, R_1 - Z_1 ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R_1 burada tanımlandığı gibidir, Z_1 tercih edilen şekliyle bir boronik asit veya esterdir (Suzuki reaksiyonu).

- 5 Adım h: Formül (10)'a ait bir bileşik, uygun bir çözücünün (örneğin, su veya benzeri), inorganik bir bazın (örnek sodyum hidroksit veya benzerleri) varlığında formül (9)'un bir bileşiğinin esterinin hidrolizi ile hazırlanabilir. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir ve yaklaşık 2 saatte tamamlanabilir.

- Adım i: Formül (I)'e ait bir bileşik, formül (10)'un bir bileşiğinin, bir kenetleme reaktifi (örneğin 1- etil- 3- (3) - dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorür ve hidroksibenzotriazol veya benzeri), uygun bir baz (N- metilmorfolin, diizopropiletilamin veya benzerleri gibi) ve uygun bir çözücü (diklorometan, dimetilformamid veya benzerleri gibi) varlığında formül (3)'ün bir bileşiği ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir ve tamamlanması yaklaşık 12
- 10 saat sürebilir.

Formül (I)'e ait bileşikler, aşağıdaki Reaksiyon Şeması III'de olduğu gibi devam ederek hazırlanabilirler:

Reaksiyon şeması III:



- 20 burada Y, Y_1 , R_1 , R_2 , R_3 ve R_4 Buluşun Özeti'nde formül (I) için tanımlandığı gibidir ve X_1 ve X_2 halojen atomlarını temsil eder, X_1 özellikle kloro, bromo veya iyodo, X_2 özellikle kloro ya da floro, Prot bir koruyucu grubu, özellikle de R_1 serbest NH ile pirazol

olduğunda tetrahidro- 2H- piran- 2- il (THP) veya 2- (trimetilsilil) etoksi] metili (SEM) temsil eder.

Adım 1: Formül (12) 'ye ait bir bileşik, bir formül (4) bileşiğinin Prot- R₁- Z₁ ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₁ burada tanımlandığı gibidir, Z₁ tercih edilen şekliyle bir boronik asit veya ester (Suzuki reaksiyonu) olmak üzere Prot, c adımına benzer bir şekilde özellikle THP veya SEM'dir.

Adım m: Formül (13)'e ait bir bileşik, e adımına benzer şekilde, formül (12)' ye ait bir bileşiğin R₂- H ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₂ burada tanımlandığı gibidir.

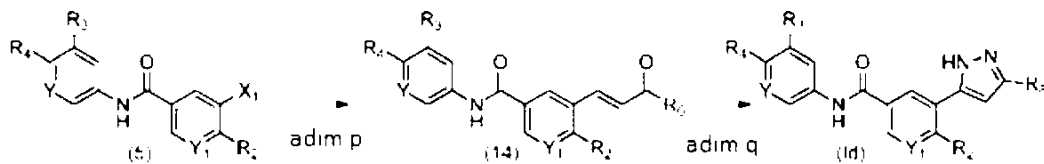
Adım n: Formül (13)'e ait bir bileşik, d adımına benzer şekilde, bir formül (5) bileşiğinin Prot- R₁- Z₁ ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₁ burada tanımlandığı gibidir, Z₁ tercih edilen şekliyle bir boronik asit veya ester (Suzuki reaksiyonu), Prot özellikle THP veya SEM'dir.

Adım o: Formül (I) 'e ait bir bileşik, uygun bir çözücü varlığında (örneğin tetrahidrofuran veya diklorometan veya benzeri) formül (13)'e ait bir bileşiğin bir koruyucu grupla (örneğin tetra- n- butilamonyum florür veya trifluoasetik asit veya hidroklorik asit veya benzerleri) reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Reaksiyon, oda sıcaklığında veya yaklaşık 80 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 2 ila 24 saat sürebilir.

R₁'in bir R₆ grubu ile süstitüe olduğu bir pirazol olduğu formül (I) bileşikler, aşağıdaki

Reaksiyon Şeması IV'de olduğu gibi ilerlenerek hazırlanabilir:

Reaksiyon şeması IV:



burada Y, Y₁, R₂, R₃, R₄ ve R₆ Buluşun Özeti'de formül (I) için tanımlandığı gibidir ve X₁ bir halojen atomunu, özellikle bromoyu veya iyodoyu temsil eder ve R₆ düşük alkil, özellikle metildir.

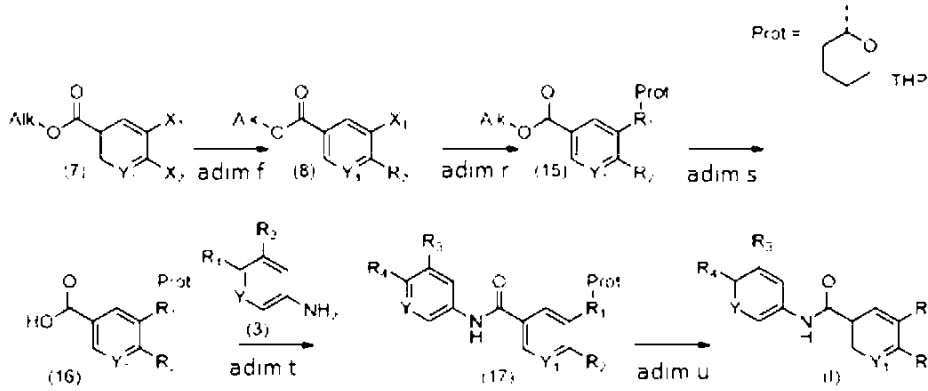
Adım p: Formül (14)'e ait bir bileşik, uygun bir çözücünün (örneğin dimetilformamid veya mesela), bir organik bazın (örneğin trietilamin veya benzeri) ve bir paladyum katalizörünün (örneğin tri- o- tolilfosfin- paladyum diasetat veya benzerleri) varlığında bir formül (5) bileşiğinin bir alkilvinilketon (örneğin, metilvinilketon veya benzerleri) ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Reaksiyon yaklaşık 130 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması 16 saate kadar sürebilir.

Adım q: Formül (1d)'ye ait bir bileşik, uygun bir çözücü (örneğin, etanol veya benzeri) varlığında formül (14)'e ait bir bileşiğin, korunmuş bir hidrazid (örneğin toluen- 4- sülfonik asit hidrazid veya benzeri) ile tepkimeye sokulmasıyla hazırlanabilir.

Reaksiyon yaklaşık 80 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması 2 saate kadar sürebilir. Daha sonra koruyucu grup, bir alkolat (örneğin sodyum metoksit veya benzeri) ile in situ uzaklaştırılır. Korumanın kaldırılması yaklaşık 80 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması 48 saate kadar sürebilir.

Formül (I)'e ait bileşikler, aşağıdaki Reaksiyon Şeması V'de olduğu gibi ilerlenerek hazırlanabilirler:

Reaksiyon şeması V:



burada Y, Y₁, R₁, R₂, R₃ ve R₄ Buluşun Özeti'nde formül (I) için tanımlandığı gibidir, X₁ ve X₂ halojen atomlarını temsil eder, X₁ özellikle kloro, bromo veya iyodo, X₂ özellikle kloro ya da floro ve Alk düşük alkil zinciri, özellikle metildir, Prot bir koruyucu grubu, R₁ serbest NH ile pirazol olduğunda, özellikle de tetrahidro- 2H- piran- 2- il'i (THP) temsil eder.

Adım r: Formül (15)'e ait bir bileşik, d adımına benzer şekilde, formül (8)'in bir bileşiğinin, X₁ tercih edilen şekliyle bromo veya iyododur, Prot- R₁- Z₁ ile reaksiyona

sokulmasıyla hazırlanabilir, burada R₁ burada tanımlandığı gibidir, R₁ serbest NH ile pirazol olduğunda Prot özellikle tetrahidro- 2H- piran- 2- il'dir (THP), Z₁ tercih edilen şekliyle boronik asit veya esterdir (Suzuki reaksiyonu).

Adım s - Formül (16) 'ya ait bir bileşik, uygun bir çözücü (örneğin su ve metanol veya benzeri), inorganik bir baz (örneğin sodyum hidroksit veya benzeri) varlığında, bir formül (15) bileşiğinin esterinin hidrolizi ile hazırlanabilir. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir ve yaklaşık 14 saate kadar tamamlanabilir.

Adım t: Formül (17) 'ye ait bir bileşik, (16)' ya ait bir bileşiğin, bir kenetleme reaktanı (1- etil- 3- (3- dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorür ve hidroksibenzotriazol, veya benzerleri), uygun bir baz (N- metilmorfolin veya benzeri) ve uygun bir çözücü (tetrahidrofuran veya benzerleri) varlığında, formül (3)'ün bir bileşiği ile reaksiyona sokulması suretiyle hazırlanabilir. Reaksiyon yaklaşık 25 ° - 65 °C'de gerçekleştirilir ve tamamlanması yaklaşık 2 gün sürebilir.

Adım u: Formül (I)'e ait bir bileşik, uygun bir çözücünün (örneğin tetrahidrofuran ve metanol veya benzeri) varlığında bir formül (17) bileşiğinin bir koruyucu grup ile (örneğin hidroklorik asit veya benzerleri) reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir ve tamamlanması yaklaşık 2 saat sürer.

Formül (I) bileşiklerinin sentezinin detaylı örnekleri, Örneklerde, aşağıda bulunabilir.

Buluşun Bileşiklerini Yapmak için Ek İşlemler

Buluşa ait bir bileşik, farmasötik olarak kabul edilebilir bir inorganik veya organik asit ile bileşiğin serbest baz formunun reaksiyona sokulmasıyla farmasötik olarak kabul edilebilir bir asit ilaveli tuz olarak hazırlanabilir. Alternatif olarak, buluşun bir bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir baz ekleme tuzu, bileşiğin serbest asit formunun farmasötik olarak kabul edilebilir inorganik veya organik bir bazla reaksiyona sokulmasıyla hazırlanabilir.

Formül (I)'e ait bileşikler, seçici biyolojik özellikleri geliştirmek için uygun işlevsellikler eklenerek de modifiye edilebilir. Bu tür modifikasyonlar teknikte bilinmektedir ve belirli bir biyolojik sisteme penetrasyonu arttıranları (örneğin kan, lenf sistemi, merkezi sinir sistemi, testis), biyoyararlanımı arttıranları, parenteral uygulamaya izin vermek için çözünürlüğü arttıranları (örneğin enjeksiyon, infüzyon), metabolizmayı değiştirenleri ve / veya sekresyon hızını değiştirenleri içerir. Bu tip değişikliklerin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, örneğin polietilen glikollerle esterleşme, pivaloiloksi

veya yağ asidi sübstitüentleri ile türevlendirme, karbamatlara dönüştürme, aromatik halkaların hidroksilasyonu ve aromatik halkalarda heteroatom sübstitüsyonu bulunur. Formül (I)'e ait bileşikler ve / veya bunların N- oksitleri, tautomerleri ve / veya (tercih edilen şekliyle farmasötik olarak kabul edilebilir) tuzların sözü edildiği yerde, tercih edilen şekliyle formül (I)' in molekülleri, bunların N- oksitleri, tautomerleri ve / veya tuzları kastedilirken, bu tür modifiye formüller de içerilir.

Alternatif olarak, buluşun bileşiklerinin tuz formları, başlangıç materyallerinin veya ara maddelerinin tuzları kullanılarak hazırlanabilir. Formül (I)'in serbest formdaki yeni bileşikler ile ara bileşikler olarak kullanılabilen tuzlar da dahil olmak üzere bunların tuzları formunda olanlar arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, örneğin yeni bileşiklerin saflaştırılması veya tanımlanmasında, bundan önce veya bundan sonra Formül (I)'e ait bileşikler ya da bileşiğe yapılan herhangi bir referans, serbest formdaki bileşiğe ve / veya ayrıca bir ya da daha fazla tuzuna, uygun olduğu durumda, ve bunların yanı sıra bir ya da daha fazla solvat örneğin hidratlar anlamına gelecektir.

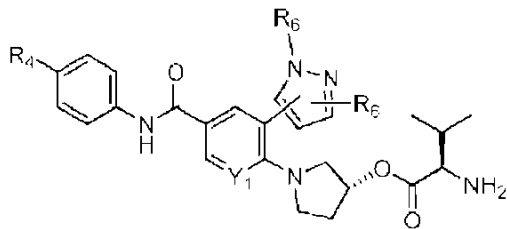
Tuzlar, örneğin asit ilaveli tuzlar, özellikle farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, bazik bir azot atomuna sahip formül (I)'e ait bileşiklerden tercih edilen şekliyle organik veya inorganik asitlerle meydana getirilir. Uygun inorganik asitler, örneğin, hidroklorik asit, sülfürik asit veya fosforik asit gibi halojen asitleridir. Uygun organik asitler, örneğin, karboksilik, fosfonik, sülfonik veya sülfamik asitler, örneğin asetik asit, propiyonik asit, oktanoik asit, dekanik asit, dodekanoik asit, glikolik asit, laktik asit, fumarik asit, süksinik asit, malonik asit, adipik asit, pimelik asit, suberik asit, azelaik asit, malik asit, tartarik asit, sitrik asit, amino asitler, glutamik asit veya aspartik asit, maleik asit, hidroksimaleik asit, metilmaleik asit, sikloheksankarboksilik asit, adamantankarboksilik asit, benzoik asit, salisilik asit, 4- aminosalisilik asit, ftalik asit, fenilasetik asit, mandelik asit, sinamik asit, metan- veya etan- sülfonik asit, 2- hidroksietansülfonik asit, etan- 1,2- disülfonik asit, benzensülfonik asit, 4- toluensülfonik asit, 2 - naftalensülfonik asit, 1,5- naftalen- disülfonik asit, 2- veya 3- metilbenzensülfonik asit, metilsülfürik asit, etilsülfürik asit, dodesilsülfürik asit, N- sikloheksilsülfamik asit, N- metil- , N- etil- veya N- propil- sülfamik asit veya askorbik asit gibi diğer organik protonik asitlerdir. Tuzlar genellikle örneğin uygun bazik bileşiklerle, örneğin alkali metal karbonatlar, alkali metal hidrojenkarbonatlar veya alkali metal hidroksitler, tipik olarak potasyum karbonat veya sodyum hidroksit ile muamele edilerek serbest bileşiklere dönüştürülebilir.

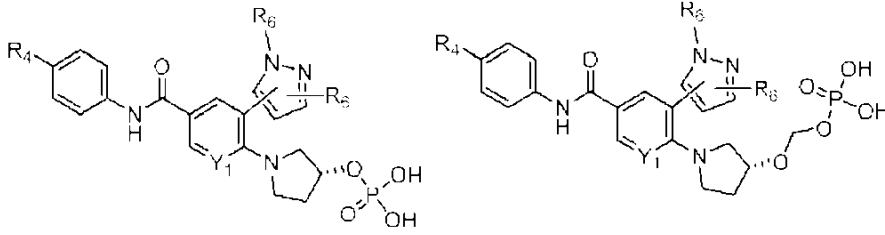
İzolasyon veya saflaştırma amaçları için, farmasötik olarak kabul edilemez tuzların, örneğin pikratların veya perkloratların kullanılması da mümkündür. Terapötik kullanım için, sadece farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar veya serbest bileşikler (farmasötik preparatlar halinde uygulanabilir olduğunda) kullanılır ve bunlar tercih edilir.

- 5 Buluşa ait bileşiklerin serbest asit veya serbest baz formları, sırasıyla ilgili baz ilaveli tuz veya asit ilaveli tuzdan hazırlanabilir. Örneğin, bir asit ilaveli tuz formundaki buluşun bir bileşiği, örneğin amonyum hidroksit çözeltisi, sodyum hidroksit ve benzerleri gibi uygun bir bazla muamele edilerek karşılık gelen serbest baza dönüştürülebilir. Bir baz ilaveli tuz formunda buluşun bir bileşiği, örneğin hidroklorik asit, vb. gibi uygun bir asit ile muamele edilerek karşılık gelen serbest aside dönüştürülebilir.

- 10 Buluşa ait bileşikler, okside edilmemiş formda, örneğin asetonitril, etanol, sulu dioksan, veya benzerleri gibi uygun bir inert organik çözücü içinde, 0 ila 80 °C'de indirgeyici bir madde örneğin kükürt, kükürt dioksit, trifenil fosfin, lityum borohidrit, sodyum borohidrit, fosfor triklorür, tribromür veya benzerleri ile muamele edilerek, buluşun bileşiklerinin N- oksitlerinden hazırlanabilir.

- 15 Buluşun bileşiklerinin ön ilaç türevleri, teknikte uzman kişilerce bilinen yöntemlerle hazırlanabilir (örneğin, daha fazla bilgi için bkz. Saulnier MG, Langley DR, Kadow JF, Senter PD, Knipe JO, Tun MM, Vyas DM and Doyle TW (1994) Synthesis of etoposide phosphate, BMY- 4048 1: a watersoluble clinically active prodrug of etoposide. Bioorg Med Chem Lett 4:2567- 2572; and Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T and Savolainen J (2008); Prodrugs: design and clinical applications. Nat Rev Drug Discov.7: 255- 70). Örneğin, buluşun bir bileşiği bir hidroksil grubunun bir fosfat esterini oluşturabilir. Daha özel olarak, buluşun bir bileşiği, gösterildiği gibi bir ön ilaç oluşturabilir:





Ayrıca, buluşun bir bileşiği, buluşun başka bir bileşiğinin bir ön ilacı olabilir. Örnek vermek gerekirse, örnek 36 örnek 37'nin bir ön ilacıdır ve örnek 37 örnek 36'nın potansiyel bir metabolitidir.

- 5 Buluşun bileşiklerinin korunan türevleri, teknikte uzman kişilerce bilinen yollarla hazırlanabilir. Burada tarif edildiği gibi, reaksiyona katılmamaları veya reaksiyona müdahale etmemeleri gerektiği için bir başlangıç malzemesinde bir veya daha fazla başka fonksiyonel grubun, örneğin karboksi, hidroksi, amino, sülfhidril veya benzerlerinin veya herhangi bir öncü maddenin korunması gerekirse, bunlar genellikle
- 10 peptit bileşiklerinin sentezinde kullanılan gruplardır ve ayrıca sefalosporinler ve penisilinlerin yanı sıra nükleik asit türevleri ve şekerlerdir. Koruyucu gruplar, uzaklaştırıldıktan sonra son bileşiklerde artık mevcut olmayan gruplar iken, bir başlangıç materyali veya ara aşamada eklenen ve nihai ürünü elde etmek için uzaklaştırılan gruplar olan sübstitüentler olarak kalan gruplar, burada kullanılan
- 15 anlamda koruyucu gruplar değildir. Aynı zamanda, formül (I)'in bir bileşiğinin formül (I)'in farklı bir bileşiğine dönüştürülmesi durumunda, koruyucu gruplar yararlı veya gerekliyse takılabilir ve çıkarılabilir. Koruyucu gruplar öncüllerde zaten mevcut olabilir ve ilgili fonksiyonel grupları, açılasyonlar, eterleşmeler, esterifikasyonlar, oksidasyonlar, solvoliz ve benzer reaksiyonlar gibi istenmeyen ikincil reaksiyonlara
- 20 karşı korumalıdır. Koruyucu grupların kendilerini kolaylıkla, yani istenmeyen ikincil reaksiyonlar olmadan, tipik olarak asetoliz, protonoliz, solvoliz, indirgeme, fotoliz veya enzim aktivitesi ile, örneğin fizyolojik koşullara benzer koşullar altında uzaklaştırmaları önemli bir özellikleridir ve son ürünler içinde yer almazlar. Uzman, hangi koruma gruplarının yukarıda ve aşağıda belirtilen reaksiyonlarla uyumlu olduğunu bilir veya
- 25 kolaylıkla kullanabilir.

Bu gibi fonksiyonel grupların bu koruyucu gruplar tarafından korunması, koruyucu grupların kendileri ve bunların uzaklaştırılma reaksiyonları, örneğin, standart referans çalışmalarda, örneğin J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in

Organic Synthesis", Üçüncü Baskı, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Cilt 3 (editörler: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londra ve New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4. baskı, cilt 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H. - D. Jakubke ve H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 belgelerinde açıklanmıştır.

10 Bu buluşun bileşikleri, solvatlar olarak (örneğin, hidratlar) buluşun işlemi sırasında uygun şekilde hazırlanabilir veya oluşturulabilir. Mevcut buluşa ait bileşiklerin hidratları, dioksin, tetrahidrofuran veya metanol gibi organik çözücüler kullanılarak bir sulu / organik çözücü karışımından yeniden kristallendirme ile uygun şekilde hazırlanabilir.

15 Buluşa ait bileşikler, bir çift diastereoizomerik bileşik oluşturmak üzere bileşiğin bir rasemik karışımını optik olarak aktif bir çözücü madde ile tepkimeye sokarak, diastereomerleri ayırarak ve optikçe saf enantiomerleri geri kazanarak bireysel stereoizomerler olarak hazırlanabilir. Enantiyomerlerin rezolüsyonu, buluşun bileşiklerinin kovalent diastereomerik türevleri kullanılarak gerçekleştirilebilirken, ayrışabilir kompleksler tercih edilir (örneğin, kristal diastereomerik tuzlar).

20 Diastereomerlerin farklı fiziksel özellikleri vardır (örneğin, erime noktaları, kaynama noktaları, çözünürlükler, reaktivite, vb.) ve bu farklılıklardan yararlanılarak kolayca ayrılabilirler. Örneğin diastereomerik karışımlar, fraksiyonlu kristallendirme, kromatografi, çözücü dağılımı ve benzer prosedürler vasıtasıyla bireysel diastereomerlerine ayrılabilir. Bu ayırma, ya bir başlangıç bileşiği seviyesinde ya da formül (I)'in bir bileşiğinde olabilir. Enantiyomerler, diastereomerik tuzların oluşumu, 25 örneğin bir enantiyomer- saf kiral asit ile tuz oluşumu veya kromatografi vasıtasıyla, örneğin HPLC ile, kiral ligandlarla kromatografik substratlar kullanılarak ayrılabilir. Ardından, optik olarak saf enantiyomer, ayırma maddesi ile birlikte, rasemizasyona neden olmayacak herhangi bir pratik yol ile toplanır. Bileşiklerin rasemik 30 karışımlarından stereoizomerlerinin çözünürlüğüne uygulanabilen tekniklerin daha ayrıntılı bir açıklamasını burada bulabilirsiniz: Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc. ,1981.

Özet olarak, formül (I) bileşikleri, aşağıdakileri içeren bir işlemle yapılabilir:

- (a) reaksiyon şemaları IV; ve
- (b) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuza dönüştürülmesi;
- (c) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin bir tuz şeklinin tuz olmayan bir forma dönüştürülmesi;
- (d) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin bir okside edilmemiş formunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir N- okside dönüştürülmesi;
- (e) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin bir N- oksit formunun, okside edilmemiş formuna dönüştürülmesi;
- (f) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin tek bir izomerini izomerlerin bir karışımından çözme (rezolüsyon);
- (g) isteğe bağlı olarak buluşun türevlendirilmemiş bir bileşiğinin farmasötik olarak kabul edilebilir bir ön ilaç türevine dönüştürülmesi; ve
- (h) isteğe bağlı olarak buluşun bir bileşiğinin bir ön ilaç türevinin türevlendirilmemiş formuna dönüştürülmesi.

Başlangıç malzemelerinin üretimi özellikle açıklanmadığı için, bileşikler bilinmektedir veya bu alanda bilinen yöntemlerle veya bundan sonraki Örneklerde açıklandığı gibi hazırlanabilir.

- Teknikte uzman bir kişi, yukarıdaki dönüşümlerin sadece mevcut buluşun bileşiklerinin hazırlanması için yöntemlerin temsilcisi olduğunu ve diğer iyi bilinen yöntemlerin benzer şekilde kullanılabileceğini takdir edecektir.

Örnekler

- Aşağıdaki örnekler buluşu kapsamını sınırlamadan göstermektedir. Sağlanan Örneklerde, sıcaklıklar Santigrat derece olarak verilmiştir. Aksi belirtilmedikçe, reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleşir. Ayrıca, aksi belirtilmedikçe, analitik HPLC koşulları aşağıdaki gibidir:

Koşul 1: UPLC- MS, kolon Acquite BEH C18, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm, fırın 40 °C'de, elüentler: A = su + % 0.1 formik asit ve B = MeCN + % 0.1 formik asit, gradyan 4.3 dakikada % 20 ila % 100 B, 0.7 mL / dk akış, saptama UV / VIS (DAD), ESI (+/-).

Koşul 2: LC- MS, kolon Ascentis® Express C18 2.7 µm 2.1 x 30 mm, 50 °C, elüentler: A = su +% + 0.05 formik asit + 3.75 mM amonyum asetat ve B = MeCN +% + 0.04 formik asit, 3.7 dakikada % 5 ila % 95 B arası gradyan, 1.2 mL / dak, 3.7 dakika içinde 1.4 mL / dak, saptama UV / VIS (DAD), ESI (+/-).

- 5 Koşul 3: UPLC- MS, kolon Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, fırın 50 °C'de, elüentler: A = su +% 0,05 formik asit + 3.75 mM amonyum asetat ve B = MeCN +% 0.04 formik asit, 1.40 dakikada % 2- % 98 B arasında gradyan, sonra % 98 B 0.75 dak, akış 1.2 mL / dak, saptama UV / VIS (DAD), ESI (+/-).

- 10 Koşul 4- HPLC, kolon Chromolith® Performansı, RP- 18e, 100 x 4.6 mm + oda sıcaklığında 5 x 4.6 mm ön kolon, elüentler: A = su +% + 0.1 formik asit ve B = MeCN +% + 0.1 formik asit, 8 dakika içinde % 2 ila % 100 B gradyan, ardından 2 dakika için % 100 B, akış 2.0 mL / dak, saptama UV / VIS (DAD).

- 15 Koşul 5: HPLC, kolon CC125 / 4 Nucleosil® 100- 3 C18HD, 4.0 x 125 mm, elüentler A = su +% + 0.1 TFA ve B = MeCN +% + 0.1 TFA, gradyan % 2 ila % 100 B arası 7 dakika, daha sonra 2 dakika boyunca % 100 B ve 1 dakika içinde % 100 ila % 2 B, akış 1.0 mL / dakika, UV 215 nm'de saptama.

Koşul 6: Koşul 3 ile benzer koşullar, 50 °C yerine 60 °C'de fırın.

- 20 Koşul 7:: HPLC, kolon Eclipse XDB C18, 5 µm, 4.6 x 150 mm, fırın 25 °C'de, elüentler: A = su +% 0.1 H₃PO₄ ve B = MeCN, 17 dakikada % 10 ila % 95 arasında değişen gradyan, 1.0 mL / dak akış, saptama UV / VIS (DAD) 210 nm.

Koşul 8: LC- MS, kolon Poroshell® 120 SB- C18, 3.0 x 50 mm, 2.7 µm, elüentler: A = su +% + 0.1 TFA ve B = MeCN +% + 0.1 TFA, 0.5 dakika % 5 B'den başlayan gradyan, 6.5 dakikada % 5 ila % 95 B, 3 dakikada % 95 B, 0.1 dakikada % 95 ila % 5 B, 2 dakikada % 5 B, akış 0.8 mL / dakika, UV / VIS (DAD), ESI (*).

- 25 Ayrıca, aksi belirtilmedikçe, analitik HPLC koşulları aşağıdaki gibidir:

Koşul 9: Preperatif HPLC, Kolon: XBridge C18 30 x 100 mm, 5 µm; akış oranı 30 mL / dak; mobil faz: A = su + % 0.1 formik asit; B = MeCN; başlangıç % B den son % B'ye kadar değişken gradyan ve çalışma zamanı Örneklerde belirtildiği gibidir.

- 30 Koşul 10: Preperatif HPLC Gilson sistemi, kolon SunFire™ preparasyonu C18 OBD, 5 µm 30 x 100 mm, elüentler: A = su +% + 0.1 TFA ve B = MeCN, gradyan 2 dakika

için% 5 B, sonra 20 dakikada % 5 ila % 100 B ve son olarak da 3 dakikada % 100 B, 30 mL / dk akış, UV / VIS saptaması.

Preperatif akiral SFC aşağıdaki sistem kullanarak yapılır: Waters SFC THAR100; akış hızı 100 mL / dak; mobil faz: A = süper kritik CO₂; B = MeOH; değişken gradyan, başlangıç % B'den son % B'ye çalışma zamanı ve kolonlar Örneklerde belirtildiği gibidir. Kolonlar için detaylar:

DEAP kolonu: Dietil amino kolonu (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton

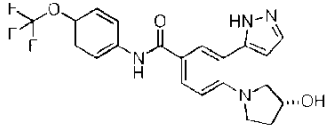
Diol kolonu: Diol kolonu (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton

¹H- NMR spektrumları, belirtildiği gibi 300 MHz veya 400 MHz NMR spektrometresi üzerinde kaydedilmiştir. Belirgin pikler sırayla verilmiştir: multiplisite (s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kuartet; m, multipler; br. S, geniş singlet) ve proton sayısı.

Aşağıdaki Örneklerde, aşağıda verilen kısaltmalar kullanılır. (sulu); DAD (diyot dizisi detektörü); DCM (diklorometan); DIPEA (diizopropil- etilamin); DMF (N, N-dimetilformamid); DME (dimetoksietan); DMSO (dimetil sülfoksit); dppf (1,1'- bis (difenilfosfino) ferrosen); eşd. (Eşdeğerler); ESI (elektrosprey iyonizasyon); EtOAc (etil asetat); EtOH (etanol); Et₂O (dietil eter); sa (saat); HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi); HV (yüksek vakum); iPrOH (izopropanol); Pr₂O (diizopropil eter); LC (sıvı kromatografisi); M (molar); MeCN (asetonitril); MeOH (metanol); MeTHF (2-metiltetrahidrofuran); min (dakika); mL (mililitre); MP (makro gözenekli); MPLC (orta basınçlı sıvı kromatografisi); MS (kütle spektrometresi); MW (mikrodalga); n- BuLi (n-butillityum); NMM (N- metilmorfolin); NMP (N- metilpirolidinon); NMR (nükleer manyetik rezonans); PL (polistiren); PPh₃ (Trifenilfosfin); PTFE (politetrafloretilen); RM (reaksiyon karışımı); RT (oda sıcaklığı); doy. (doğru); sn (saniye); SFC (süperkritik akışkan kromatografisi); Si- Tiyol (3- merkaptopropil modifiye silika jel); SPE (katı faz ekstraksiyonu); TBAF (tetra- n- butilamonyum florür); TBME (metil ters- bütül eter); TFA (trifloroasetik asit); THF (tetrahidrofuran); t_R (alıkoyma süresi); UPLC (ultra performanslı sıvı kromatografisi) ve UV (Ultraviyole).

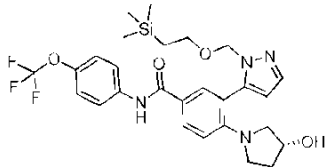
Örnek 1

(R) - 4- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) benzamid



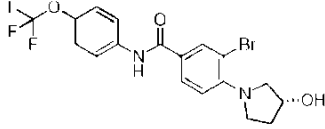
(R) - 4- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) - 3- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol- 5- il) benzamid (**Adım 1.1**, 149 mg, 0.2 mmol) sıkıca kapatılan argonla geçirilen bir MW vialine eklenmiştir. Daha sonra THF (2.98 mL, 2.98 mmol) içindeki bir 1 M TBAF çözeltisi ilave edilmiş ve RM 3 gün 80 °C'de karıştırılmıştır. RM EtOAc (40 mL) ile seyreltilmiş, doy. NaHCO₃ ve tuzlu su, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham ürün, beyaz bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde preparatif SFC (DEAP kolonu, 6 dak. % 25 ila % 30) ile saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.98 dak, m/z = 433.3 [M+H]⁺, m/z = 431.3 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.75 (br. s, 1 H) 1.86 (br. s, 1 H) 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 3.03 - 3.19 (m, 2 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.73 - 4.92 (m, 1 H) 6.34 (d, J = 11.00 Hz, 1 H) 6.73 - 6.94 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.65 (d, J = 104.42 Hz, 1 H) 7.81 - 7.96 (m, 4 H) 10.10 (s, 1 H) 12.88 (d, J = 81.67 Hz, 1 H).

Aşama 1.1: (R) - 4- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) - 3- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1H pirazol- 5- il) benzamid



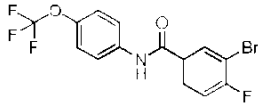
(R) - 3- bromo- 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) benzamidden (**Adım 1.2**, 100 mg, 0.225 mmol), 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol (146 mg, 0.45 mmol), Pd (PPh)₃)₂Cl₂ (17.34 mg, 0.025 mmol) ve Na₂CO₃'ün su (272 uL), DME (953 uL) ve EtOH (136 uL) karışımında (119 mg, 1.123 mmol) oluşturduğu bir süspansiyon 20 dakika boyunca 125 °C'de MW ışınına tabi tutulmuştur. RM, THF (3 mL) ile seyreltilmiş, Si- Tiyol (Silisycle, 1.44 mmol / g, 94 mg, 0.135 mmol) ile işlenmiş, süzölmüş ve süzöntü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak, bir kalıntı elde edilmiş, daha sonra kalıntı flaş kromatografi ile saflaştırılarak (RediSep® Silika jel kolonu, 4 g, % 40 ila % 100 gradyanlı EtOAc sikloheksan / EtOAc) sarı bir yağ halinde başlıktaki bileşik elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 3.28 dk, m/z = 563.2 [M+H]⁺, m/z = 561.2 [M- H]⁻.

Aşama 1.2: (R)- 3- Bromo- 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il)- N- (4- (triflorometoksi)fenil)benzamid



3- Bromo- 4- fluoro- N- (4- (triflorometoksi)fenil)benzamid (**Aşama 1.3**, 100 mg, 0.264 mmol), (R)- pirolidin- 3- ol (46.1 mg, 0.529 mmol) ve TEA'nın (147 μ L, 1.058 mmol) DMSO (199 μ L) içindeki bir karışısı 90°C'de 16 saat karıştırılmıştır. RM, TBME / EtOAc (1: 1) (30 mL) ile seyreltilmiş, 0.5 M HCl (3 x 5 mL) ve tuzlu su çözeltisi (5 mL) ile yıkanmış ve çözücü, bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır, ham ürün flaş kromatografisi ile saflaştırılarak (RediSep® Silika jel kolonu, 4 g, sikloheksan / EtOAc- EtOH +% 0.1 NH₄OH (8: 2), % 30 ila % 80 EtOAc- EtOH + % 0.1 NH₄OH (8: 2)) başlıktaki bileşik kirli beyaz bir katı olarak elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 2.83 dakika, m/z = 444.9/446.9 [M+H]⁺, m/z = 443.0/445.0 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 3.81 (dd, J = 10.51, 4.65 Hz, 1 H) 4.36 (d, J = 2.69 Hz, 1 H) 4.97 (d, J = 3.42 Hz, 1 H) 6.93 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 3 H) 8.14 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

Aşama 1.3: 3- Bromo- 4- fluoro- N- (4- (triflorometoksi) fenil) benzamid

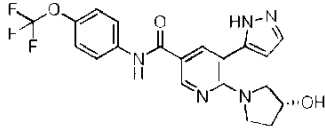


SOCl₂ (2.92 mL, 40.0 mmol) ve DMF (0.5 mL), toluen (20 mL) içindeki bir 3- bromo- 4- florobenzoik asit (1.752 g, 8 mmol) süspansiyonuna damla damla ilave edilmiş ve RM 80 °C'de 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, THF (15 mL) ile seyreltilmiştir. DIPEA (2.79 mL, 16.00 mmol) ilave edilmiş ve karışım, 0 °C'ye kadar soğutulmuş, THF (5 mL) içerisinde bir 4- triflorometoksianilin (1.181 mL, 8.80 mmol) çözeltisi ile muamele edilmiş ve 1 saat karıştırılmıştır. RM, sulu 1 M HCl (50 mL) ile muamele edilmiş ve TBME ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar sulu 1 M HCl, sulu 1 M NaOH ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, MgSO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edilmiş, kalıntı n- heptan / DCM'den kristallendirilerek başlıktaki bileşik beyaz bir

katı olarak elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 1) $t_R = 3.18$ dak, $m/z = 377.9/379.9$ $[M+H]^+$, $m/z = 375.9/377.9$ $[M-H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.56 (t, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 8.32 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H).

5 Örnek 2

(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 3- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



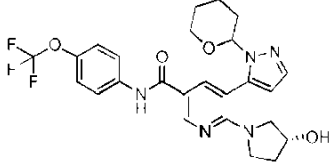
- 10 DME (570 μ L), su (163 μ L) ve EtOH'ın (81 μ L) bir karışımı (R) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.2**, 60 mg, 0.134 mmol), (1 H- pirazol- 3- il) boronik asit (45.1 mg, 0.403 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9.44 mg, 0.013 mmol), Na_2CO_3 'ün (42.8 mg, 0.403 mmol) bir MW viyali içindeki karışımına ilave edilmiştir. Şişe kapatılmış, 3 kez argon geçirilmiş / arındırılmış ve RM, 10 dakika
- 15 boyunca 120 $^{\circ}C$ 'de MW ışınlamasına tabi tutulmuştur. İlave (1H- pirazol- 3- il) boronik asit (45.1 mg, 0.403 mmol) ilave edilmiş ve RM, 120 $^{\circ}C$ 'de 30 dakika süreyle MW ışınlamasına tabi tutulmuş, THF (1 mL) ile seyreltilmiş ve Si- Tiyol ile muamele edilmiş, (Silicycle 1.27 mmol / g, 52.9 mg, 0.067 mmol), filtreden geçirilmiş ve süzöntü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve bir kalıntı elde edilmiş, bu kalıntı
- 20 preparatif HPLC ile saflaştırılarak (Koşul 9,0.2 dakika % 15, daha sonra 14 dakika % 15 ila % 45) başlıktaki bileşik beyaz bir katı olarak elde edilmiştir.

- Alternatif olarak, **Örnek 2 6** - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamidin DCM (1 L) içindeki bir süspansiyonunun (**Aşama 2.1**, 68.3 g, 132 mmol) oda sıcaklığında TFA
- 25 (305 mL, 3959 mmol) ile muamele edilmesiyle de hazırlanabilir. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, EtOAc (2 L) içerisinde çözünmüş, bir doy. $NaHCO_3$ (3 x 500 mL) çözeltisi ve tuzlu su çözeltisi (2 x 500 mL) ile yıkanmış ve Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, DCM (300 mL) içerisinde süspanse edilmiş ve oda sıcaklığında 15 dakika
- 30 karıştırılmıştır. Kristal malzeme süzölmüş, DCM (200 mL) ile yıkanmış, indirgenmiş

basınç altında kurutulmuş, MeOH (500 mL) içinde çözünmüş ve 15 saat 30 °C'de Si-Tiyol (Biotage, 10.0 g, 13 mmol) ile muamele edilmiştir. Karışım süzölmüş ve çözücü, ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış; bu, flaş kromatografisiyle (Silika jel, 2 kg, DCM / MeOH 95: 5) saflaştırılmış ve MeCN'den kristallendirilerek başlıktaki bileşiği beyaz kristalli bir katı olarak vermiştir.

Örnek 2 için analitik veriler: HPLC (Koşul 5) t_R = 5.37 dk, HPLC Kiral (CHIRALPAK® AD- H, 250 x 4.6 mm, elüent: EtOH / MeCN (98: 2), 0.5 mL / dakika, UV 210 nm) t_R = 9.62 dk, UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 1.79 dk, m/z = 434.1/435.1 $[M+H]^+$, m/z = 432.1/433.1 $[M-H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 2.97 (d, J = 11.37 Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 1 H) 4.10 - 4.23 (m, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.70 Hz, 2 H) 7.58/7.82 (br. s, 1 H) 7.89 (d, J = 8.70 Hz, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.88/13.07 (br. s, 1 H).

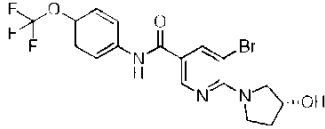
Aşama 2.1: 6 - ((R) - 3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



1- (Tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- boronik asit pinakol ester (59.9 g, 214.4 mmol), K_3PO_4 (105.7 g, 498.1 mmol) ve $Pd(PPh_3)_4$ (9.6 g, 8.30 mmol), bir (R) - 5-bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamidin (**Aşama 2.2**, 74 g, 165.8 mmol) toluen (740 mL) içerisindeki süspansiyonuna eklenmiş ve 110 °C'de argon altında 2.5 saat karıştırılmıştır. Karışım daha sonra EtOAc (2 L) ile seyreltilmiş, su (2 x 1 L) ile yıkanmış ve Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ham kalıntı flaş kromatografisiyle (Silika jel, 2 kg, DCM / MeOH 95: 5) saflaştırılmıştır. Elde edilen malzeme bir MeOH (500 mL) ve THF (800 mL) karışımı içerisinde çözünmüş ve 17 saat oda sıcaklığında Si- Tiyol (Biotage, 15 g, 19.5 mmol) ile muamele edilmiştir. Karışım süzölmüş ve çözücü, beyaz kristal bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde MeOH'dan kristallendirilen bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 5.99 dk, UPLC- MS (Koşul 6) m/z = 518.2 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (br. s, 3 H) 1.63 - 1.98 (m, 4 H) 2.20 - 2.37 (m, 1 H) 2.71 - 2.94 (m, 1

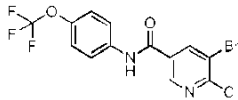
H) 3.21 (d, J = 6.65 Hz, 3 H) 3.32 - 3.51 (m, 1 H) 3.69 - 3.92 (m, 1 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 4.75 - 4.88 (m, 1 H) 4.89 - 5.17 (m, 1 H) 6.29 - 6.49 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.78 - 8.10 (m, 3 H) 8.80 (t, J = 2.54 Hz, 1 H) 10.05 - 10.28 (m, 1 H).

Aşama 2.2: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



(R) - Pirolidin- 3- ol (17.1 ml, 211.2 mmol) ve DIPEA (67.6 ml, 387.6 mmol), 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamidin (**Aşama 2.3**, 69.6 g, 175.9 mmol) IPrOH (120 mL) içindeki bir süspansiyonuna eklenmiş ve 1 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. Karışım EtOAc (1 L) ile seyreltilmiş, 1 N HCl (2 x 200 mL), NaHCO₃'ün (200 mL) doygun bir çözeltisi ve tuzlu su çözeltisi (2 x 200 mL) ile yıkanmış ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmış ve ürün başlıktaki bileşiği beyaz kristalli bir katı halinde vermesi için EtOAc / iPr₂O'dan kristalize edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.58 dk, UPLC- MS (Koşul 6) m / z = 446.0 / 448.0 [M + H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.78 - 2.01 (m, 2 H) 3.55 (d, J = 11.34 Hz, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 3.79 - 3.91 (m, 2 H) 4.33 (br. s, 1 H) 4.97 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 7.83 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.30 - 8.36 (m, 1 H) 8.66 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.20 (s, 1 H).

Aşama 2.3: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid

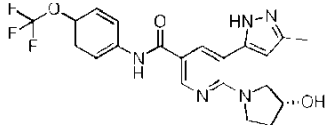


5- Bromo- 6- kloro- nikotinik asidin (375 g, 1.586 mol) toluen (3.1 L) ve DMF (37 mL) içinde karıştırılan bir çözeltisine, SOCl₂ oda sıcaklığında (347 mL, 4.758 mol) damla damla eklenmiş ve daha sonra 2.5 saat boyunca 85 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, THF (3.1 L) içerisinde çözünmüş, - 25 °C'ye kadar soğutulmuş, önce DIPEA (543 mL, 3.172 mol) ile ve sonra 4- (triflorometoksi) anilinin (295 g, 1.665 mol) THF (3.1 L) içindeki bir çözeltisinin damla damla eklenmesiyle işlem den geçirilmiştir. 10 °C'de 30 dakika sonra çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, TBME (4 L) içinde çözünmüş, 1

N HCl (2 x 1 L), NaHCO₃'ün doygun bir çözeltisi (1 L) ve tuzlu su çözeltisi (2 x 200 mL) ile yıkanmış ve Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ürün, başlıktaki bileşiği bej kristal bir katı halinde verecek şekilde EtOAc / n- heptandan kristalize edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.25 dk, m/z = 393/395/397 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 8.73 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.92 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

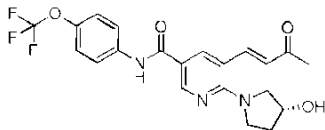
Örnek 3

(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (3- metil- 1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



(R, E) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (3- oksobut- 1- en- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 3.1**, 50 mg, 0.091 mmol) ve toluen- 4- sülfonik asit hidrazid (34.5 mg, 0.181 mmol) ve EtOH (302 uL) bir MW vialine eklenmiş, kapatılmış ve 1.5 saat 80 °C'de karıştırılmıştır. Karışım, oda sıcaklığına kadar soğutulmuş, NaOMe (17.15 mg, 0.318 mmol) ilave edilmiş ve RM, 80 °C'de 48 saat karıştırılmıştır. Sulu RM, sulu formik asit ile asitlendirilmiş, 0.2 µM PTFE membran filtreden geçirilerek filtre edilmiş ve başlıktaki bileşiği beyaz bir katı halinde verecek şekilde preperatif HPLC (Koşul 9, 18 dakikada % 20 ila % 50) ile saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 2.08 dk, m/z = 448.0 [M+H]⁺, m/z = 446.0 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.29 (br. s, 3 H) 2.98 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.25 - 3.37 (m, 2 H) 3.40 - 3.53 (m, 1 H) 4.21 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.86 (d, 2 H) 8.01 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 12.57 (br. s, 1 H).

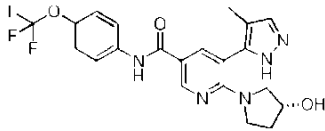
Aşama 3.1: (R, E) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (3- oksobut- 1- en- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



(R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.2**, 250 mg, 0.560 mmol), Pd (OAc)₂ (3.77 mg, 0.017 mmol), tri- o- tolilfosfin (20.46 mg, 0.067 mmol), but- 3- en- 2- on (55.1 µL, 0.672 mmol) ve TEA (102 µL, 0.728 mmol) sıkıca kapatılan ve Argon geçirilen bir MW vial eklenmiştir. DMF (1.87 mL) ilave edilmiş ve RM, 6 saat 130 °C'de karıştırılmıştır. But- 3- en- 2- on (22.96 µL, 0.280 mmol) ilave edilmiş ve karışım 16 saat 130 °C'de karıştırılmıştır. RM, suya (25 mL) dökülmüş ve DCM (3 x 20 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar MgSO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, flaş kromatografisi (RediSep® Silis jel kolonu, 12 g, sikloheksan / EtOAc- EtOH +% 0.1 NH₄OH (9: 1) % 40 ila % 75 EtOAc- EtOH + % 0.1 NH₄OH (9: 1)).) ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürün ihtiva eden fraksiyonlar birleştirilmiş ve ksilen ile azeotrop hale getirilmiş çözücü bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı sikloheksan içinde tritüre edilerek başlıktaki bileşik elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 2.39 dk, m/z = 436.0 [M+H]⁺, m/z = 434.0 [M- H]⁻ ; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 3.43 (d, J = 11.25 Hz, 1 H) 3.59 - 3.67 (m, 1 H) 3.78 - 3.88 (m, 2 H) 4.34 (br. s, 1 H) 4.99 (d, J = 3.18 Hz, 1 H) 6.61 (d, J = 15.89 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 8.31 Hz, 2 H) 7.81 - 7.93 (m, J = 16.14, 9.29 Hz, 3 H) 8.29 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

Örnek 4

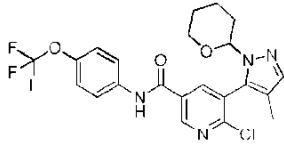
(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (4- metil- 1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



6- Kloro- 5- (4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamidin (**Aşama 4.1**, 55 mg, 0.114 mmol) ve (R) - pirolidin- 3- ol'ün (11.96 mg, 0.137 mmol) iPrOH (114 µL) içinde bir vialdeki çözeltisine DIPEA (43.9 µL, 0.252 mmol) ilave edilmiş, vial sıkıca kapatılmış ve 18 saat 140 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, RM EtOAc içerisinde çözünmüş, tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ham ürün, kirli beyaz bir köpük halinde 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il- 5- (4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H-

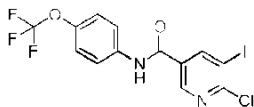
pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamidi verecek şekilde flaş kromatografisiyle (RediSep® Silika jel kolonu, EtOAc / MeOH 98: 2) saflaştırılmıştır. Bu ara madde (39 mg, 0.073 mmol) DCM (0.8 mL) içerisinde çözünmüş, TFA (0.262 mL, 3.4 mmol) ile muamele edilmiş ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM 25 mL % 10 Na₂CO₃ içine dökülmüş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktla Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş ve çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ham ürün, kirli beyaz bir toz halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde flaş kromatografisi (RediSep® Silis jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 10 MeOH) ile saflaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.46 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.92 dk, m/z = 448.4 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.64 - 1.81 (m, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 2.78 - 2.97 (m, 1 H) 3.07 - 3.41 (m, 3 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.81 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.58 (br. s, 1 H) 7.85 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 7.93 (br. s, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.14 (s, 1 H) 12.63 (br. s, 1 H).

Aşama 4.1: 6- Kloro- 5- (4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



K₃PO₄ (127 mg, 0.6 mmol) bir 6- kloro- 5- iodo- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 4.2**, 89 mg, 0.2 mmol) ve 4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazolün (58.4 mg, 0.2 mmol) dioksan (1 mL) içinde argon geçirilmiş bir vialdeki çözeltisine eklenmiş, 110 °C'ye ısıtılmış ve daha sonra PdCl₂(dppf) (7.32 mg, 0.01 mmol) eklenmiştir. Şişe kapatılmış ve RM 18 saat 110 °C'de argon altında karıştırılmıştır. RM, oda sıcaklığına kadar soğutulmuş, EtOAc içinde çözünmüş ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmıştır. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmıştır ve kalıntı, beyaz bir köpük halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde flaş kromatografi (RediSep® Silis jel kolonu, n- heptan / EtOAc % 50 ila % 100 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.24 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.22 dk, m/z = 481.2 [M+H]⁺.

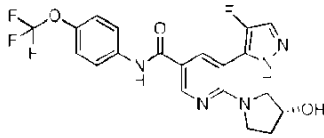
Aşama 4.2: 6- Kloro- 5- iodo- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



DMF (0.13 mL) ve SOCl₂, 6- kloro- 5- iyodonikotinik asit (1.00 g, 3.35 mmol) ve 4- (triflorometoksi) anilinin (0.623 mg, 3.52 mmol) toluen (7 mL) içindeki bir karışımına (0.734 mL, 10.05 mmol) ilave edilmiş ve RM 80 °C'de 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında ve argon altında buharlaştırılmış; kalıntı, THF (7.00 mL) ve DIPEA (1.17 mL, 6.7 mmol) içerisinde çözünmüş, - 15 °C'ye kadar soğutulmuş, 4- (triflorometoksi) anilinin (0.476 mL, 3.52 mmol) THF (7.00 mL) içindeki çözeltisine damla damla eklenmiş ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı sulu HCl (30 mL) ile muamele edilmiş ve TBME (100 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar doygun sulu Na₂CO₃ (30 mL) ve tuzlu su çözeltisi (30 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, kristallendirme başlayana kadar indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Ürün n- heptan ile tritüre edilmiş, süzölmüş ve beyazımsı bir katı olarak başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulmuştur. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.36 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.23 dk, m/z = 441.1 [M- H]⁻.

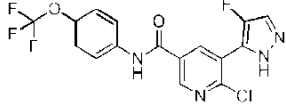
15 Örnek 5

(R) - 5- (4- Floro- 1 H- pirazol- 5- il) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



DIPEA (71.9 µL, 0.412 mmol), bir 6- kloro- 5- (4- fluoro- 1H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 5.1**, 75 mg, 0.187 mmol) ve (R) - pirolidin- 3- olün (19.97 mg, 0.225 mmol) iPrOH (187 uL) içinde sıkıca kapatılmış bir vialdeki çözeltisine eklenmiş ve 1 saat 140 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, RM EtOAc içerisinde çözünmüş ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, beyaz bir köpük halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde flaş kromatografisi (RediSep® Silis jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 10 MeOH) ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.73 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.93 dk, m/z = 452.4 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.64 - 1.95 (m, 2 H) 3.00 (d, J = 11.34 Hz, 1 H) 3.18 - 3.51 (m, 3 H) 4.22 (br. s, 1 H) 4.86 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.77 - 8.11 (m, 4 H) 8.76 (br. s, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.90 (br. s, 1 H).

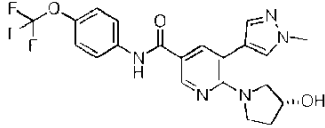
Aşama 5.1: 6- Kloro- 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



Pd (Ph₃P)₄ (17.33 mg, 0.015 mmol), 6- kloro- 5- iodo- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 4.2**, 133 mg, 0.3 mmol) ve 4- floro- 5- (tribütilstanil) - 1H- pirazolün (101 mg, 0.270 mmol) bir Argon atmosferi altındaki bir şişedeki DMSO (1 mL) içindeki bir çözeltisine eklenmiştir. Şişe kapatılmış ve RM karışımı 18 saat 100 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, RM EtOAc içerisinde çözünmüş, tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır, ham ürün flaş kromatografisiyle (RediSep® Silis jel kolonu, n- heptan / EtOAc % 10 ila % 50 EtOAc) saflaştırılarak başlıktaki bileşik kirli bir beyaz olarak elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 5.5 dk, UPLC-MS (Koşul 3) t_R = 1.05 dk, m/z = 399.2 [M- H]⁻.

Örnek 6

(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- metil- 1 H- pirazol- 4- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid

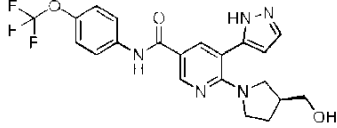


(R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.2**, 60 mg, 0.134 mmol), 1- metil- 4- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol (42 mg, 0.202 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (9.44 mg, 0.013 mmol), Na₂CO₃'ün (42.8 mg, 0.403 mmol), DME (570 uL), su (163 uL) ve EtOH (81 uL) içindeki bir karışımı, sıkıca kapatılan, argon geçirilen / temizlenen bir MW viali içinde 10 dakika boyunca 120 °C'de MW ışınına tabi tutulmuştur. RM, THF (1 mL) ile seyreltilmiş, Si-Tiyol (Silicycle, 1.44 mmol / g, 46.7 mg, 0.067 mmol) ile muamele edilmiş, süzölmüş ve süzöntü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edilmiş, kalıntı preparatif HPLC (Koşul 9, 0.2 dk % 25, sonra 14 dakika % 15 ila % 45) ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı olarak elde edilmiştir. LC- MS (Koşul 2) t_R = 1.61 dk, m/z = 448.2/449.2 [M+H]⁺, m/z = 446.1 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 2.98 (d, J = 11.25 Hz, 1 H)

3.25 - 3.39 (m, .2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.22 (s, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.84 (d, J = 5.38 Hz, 2 H) 7.86 - 7.88 (m, 1 H) 7.94 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.67 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

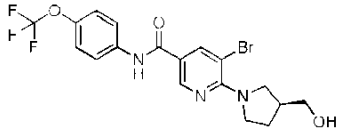
Örnek 7

5 **(S) - 6- (3- (Hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik **Örnek 2'**ye benzer bir şekilde (S) - 5- bromo- 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 7.1**) ve (1H- pirazol- 3- il) boronik asit kullanılarak hazırlanmış ve beyaz bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 1) $t_R = 1.89$ dk, $m/z = 448.0$ $[M+H]^+$, $m/z = 446.1$ $[M- H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.64 (m, 1 H) 1.77 - 1.90 (m, 1 H) 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 3.03 (dd, J = 11.25, 6.85 Hz, 1 H) 3.22 (br. s, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 4.62 (br. s, 1 H) 6.39 (br. s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.51 - 7.84 (m, 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.68 - 8.79 (m, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.87 - 13.12 (m, 1 H).

Aşama 7.1: (S) - 5- Bromo- 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid

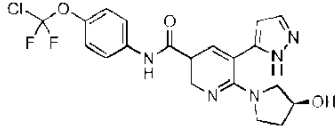


5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.3**, 500 mg, 1.264 mmol), (S) - beta- prolinol hidroklorür (226 mg, 1.643 mmol), DIPEA (662 μ L, 3.79 mmol) ve iPrOH'ın (1.945 mL) bir karışımı kapalı bir vial içinde 140 $^{\circ}$ C'de 60 dk MW ışınına tabi tutulmuştur. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı sulu 0.5 M HCl (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, 0.5 M HCl (10 ml) ve su ile yıkanmış, $MgSO_4$ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, sikloheksan ile toz haline getirilen, filtre edilen ve beyaz bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulan ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 1) $t_R = 2.76$ dk, $m/z = 460.0/462.0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458.0/460.0$ $[M- H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59 - 1.76

(m, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.26 - 2.44 (m, 1 H) 3.37 - 3.50 (m, 2 H) 3.56 (dd, J = 11.00, 7.34 Hz, 1 H) 3.67 - 3.85 (m, 3 H) 4.71 (br. s, 1 H) 7.35 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.85 (d, 1 H) 8.34 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

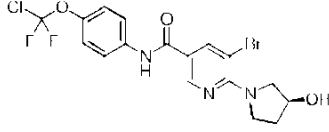
Örnek 8

5 **(S) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid**



K₃PO₄ (41.3 mg, 0.195 mmol), bir (S) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 8.1**, 30 mg, 0.067 mmol) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazolün (36.2 mg, 0.13 mmol) argon geçirilen bir vial içinde toluendeki (0.32 mL) çözeltisine eklenmiştir. Pd (PPh₃)₄ (3.75 mg, 0.032 mmol) eklenmiştir. Şişe kapatılmış ve 18 saat 110 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğuduktan sonra, RM EtOAc içerisinde çözünmüş, tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve 15 çözücü, bir ham ürünü elde etmek için düşük basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil)- 6- ((S) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid elde etmek üzere flaş kromatografi (RediSep® Silis jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 5 MeOH) ile saflaştırılmış, bunun bir kısmı (21 mg , 0.039 mmol) DCM (0.5 mL) içerisinde çözünmüş, TFA (0.141 mL, 20 1.82 mmol) ile muamele edilmiş ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM,% 10 suluNa₂CO₃ (10 mL) içine dökülmüş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün flaş kromatografisiyle (RediSep® Silika jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 5 MeOH) saflaştırılarak başlıktaki 25 bileşik elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.49 dk, HPLC Kiral (CHIRALCEL® OD- H, 250 x 4.6 mm, elüent: n- heptan/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/dk, UV DAD, t_R = 13.32 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.92 dk, m/z = 450.3 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 1.77 - 1.92 (m, 1 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 3.18 - 3.35 (m, 2 H) 3.34 - 3.47 (m, 1 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 4.66 - 4.93 (m, 1 H) 6.28 - 6.42 (m, 1 H) 7.31 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 8.99 Hz, 3 H) 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 8.64 - 8.81 30 (m, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.80 - 13.14 (m, 1 H).

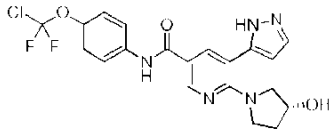
Aşama 8.1: (S) - 5- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 9.3**, 206 mg, 0.5 mmol) ve (S) - pirolidin- 3- olün (52.3 mg, 0.6 mmol) kapalı bir vialde iPrOH (500 μ L) içindeki bir çözeltisine DIPEA (190 μ L, 1.1 mmol) eklenmiş, ve 1 saat boyunca 140 $^{\circ}$ C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığında soğuduktan sonra, RM EtOAc içinde çözünmüş, 0.5 M sulu HCl ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, beyaz bir kristal toz halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde flaş kromatografi (RediSep® Silis jel kolonu, n- heptan / EtOAc % 20 ila % 100 EtOAc) ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 5.59 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.17 dk, m/z = 462.0/464.1 [M+H]⁺.

Örnek 9

(S) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



(R) - 5- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 9.2**, 100 mg, 0.216 mmol) ve 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol (215 mg, 0.663 mmol), Pd (PPh)₃)₂Cl₂ (17 mg, 0.024 mmol), Na₂CO₃ (115 mg, 1.081 mmol), DME (917 μ L), su (262 μ L) ve EtOH'ın (131 μ L) bir karışımı bir MW vial içine konmuş, vial sıkıca kapatılmış, 3 kez argon geçirilmiş / temizlenmiş ve 20 dk 125 $^{\circ}$ C'de MW ı şınlamasına tabi tutulmuştur. RM, 2 mL DME ile seyreltilmiş, 3 saat Si- Tiyol (Silicycle 1.44 mmol / g, 90 mg, 0.130 mmol) ile karıştırılmıştır. Karışım santrifüjlenmiş ve üst faz 0.45 μ m PTFE filtreden süzölmüş ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham ürün, korunmuş ara ürünü renksiz bir yağ olarak vermek üzere flaş kromatografi (RediSep® Silis jel kolonu, 12 g, sikloheksan / EtOAc % 40 ila % 100 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. Daha sonra THF (1.428 mL, 1.428 mmol) içindeki etilen diamin (96 μ m, 1.428 mmol) ve TBAF 1M ilave edilmiş ve RM, 5 gün boyunca 80- 85 $^{\circ}$ C'de karıştırılmıştır. Çözücü,

indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı EtOAc (40 mL) içerisinde çözünmüş, 3 kez doy. sulu NaHCO_3 ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş ve çözücü, beyaz bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde preparatif SFC (DEAP kolonu, 6 dakikada % 25 ila % 30) ile saflaştırılan bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır.

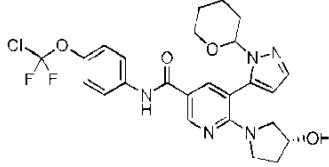
Alternatif olarak, **Örnek 9**, TFA'nın (168 mL, 2182 mmol), N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (**9. Aşama** 31.3 g, 54.6 mmol) DCM (600 mL) içindeki bir çözeltisine ilave edilmesiyle hazırlanmıştır. Karışım, oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, EtOAc (1.5 L) içerisinde çözünmüş, NaHCO_3 'ün doymuş bir çözeltisi (3 x 500 mL) ve tuzlu su çözeltisi (500 mL) ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş ve çözücü bir kalıntı vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı DCM (300 mL) içinde süspanse edilmiş, 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmış, süzölmüş, DCM (200 mL) ile yıkanmış, kurutulmuş ve kromatografiyle (Silika jel, 1 kg, DCM / MeOH 95: 5) saflaştırılmıştır. Kalıntı, MeOH (500 mL) içerisinde çözünmüş ve 16 saat 25 °C'de Si- Tiyol (Biotage, 5.0 g, 6.5 mmol) ile muamele edilmiştir. Reçine süzölmüş, çözücü indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı beyaz kristal bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde MeCN'den kristalize edilmiştir.

Alternatif olarak, **Örnek 9** N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (**Aşama 9** 13.8 g, 7.12 mmol) metanol (20 mL) ve THF (10 mL) içindeki çözeltisine soğutulmuş (35 °C'nin altında) damla damla sulu HCl (7.7 mL 6M) ilavesiyle hazırlanmıştır. Karışım 22 °C'de 2 saat karıştırılmış ve daha sonra soğutulmuş (10 °C) 1.2 M NaOH (22 mL) ilave edilmiştir. Ekleme boyunca sıcaklık 30 °C'nin altında ve pH 9- 10 aralığında tutulmuştur. RM daha sonra 30 dakika 30 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü, istenen bileşik çökelene kadar indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Çökelti süzölmüş ve sarı bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulmuştur.

Örnek 9: için analitik veri HPLC (Koşul 5) t_R = 5.54 dk, HPLC Kiral (CHIRALCEL® OD- H, 250 x 4.6 mm, elüent: n- heptan / EtOH / MeOH (85: 10: 5), 1 mL / dk, UV 210 nm) t_R = 10.17 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.93 dk, m / z = 450.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, m / z = 494.1 $[\text{M} + \text{formik asit- H}]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 1 H)

1.76 - 1.87 (m, 1 H) 2.93 (d, J = 11.73 Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.35 - 3.51 (m, 1 H) 4.10 - 4.25 (m, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 6.41 (br. s, 1 H) 7.33 (d, J = 8.50 Hz, 2 H) 7.57/7.83 (br. s, 1 H) 7.90 (d, J = 8.50 Hz, 2 H) 8.07 (br. s, 1 H) 8.77 (br. s, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.97/13.15 (br. s, 1 H).

5 **Aşama 9.1: N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H - pirazol- 5- il) nikotinamid**



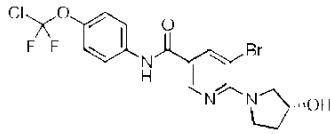
1- (Tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol (29.6 g, 102 mmol), K₃PO₄ (51.6 g, 236 mmol) ve Pd (PPh)₃)₄ (4.55 g, 3.93 mmol), bir (R) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamidin toluen (360 mL) içinde bir argon atmosferi altındaki süspansiyonuna eklenmiş (**Aşama 9.2**, 36.4 g, 79 mmol) ve karışım 4 saat boyunca 110 °C'de karıştırılmıştır. RM, tuzlu su çözeltisine (500 mL) dökülmüş ve EtOAc (2 x 1 L) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (500 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı koyu sarı bir köpük vermek üzere kromatografiyle (Silika jel kolonu, 1.5 kg, DCM / MeOH 95: 5) saflaştırılmış, MeOH / DCM içinde çözünmüş (1 L 3: 1) ve 17 saat 30 °C'de Si- Tiyol (Biotage, 35 g, 45.5 mmol) ile muamele edilmiştir. Reçine süzölmüş ve çözücü, istenen bileşik kristalleşene kadar indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Ürün süzölmüş, MeOH ile yıkanmış ve başlıktaki bileşiği vermek üzere kurutulmuştur.

Alternatif olarak, **Aşama 9.1** 4- (klorodiflorometoksi) anilin (16.6 g, 84.9 mmol), NMM (21.7 g, 212.1 mmol), hidroksibenzotriazol hidrat (HOBt · H)₂O, 11.9 g, 77.77 mmol) ve 1- etil- 3- (3- dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorürün (EDCI · HCl, 20.9 g, 109.0 mmol) bir 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinik asidin (**Aşama 9.4** 29.83 g, 70.7 mmol) THF (271 mL) içindeki çözeltisine eklenmesiyle hazırlanmıştır. Karışım 1.5 saat 25 °C'de ve daha sonra 16 saat 65 °C'de karıştırılmıştır. RM 35 °C'ye kadar soğutulduktan sonra, daha fazla EDCI · HCl (13.3 g, 69.4 mmol) ilave edilmiş ve RM, 1.5 saat 35 °C'de ve daha sonra tekrar 16 saat 65 °C'de karıştırılmıştır. RM 35 °C'ye soğutulduktan sonra su (150 mL)

eklenmiş, THF düşük basınç altında uzaklaştırılmış, EtOAc (180 mL) eklenmiş ve karışım 1 saat 35 °C'de karıştırılmıştır. İki tabaka ayrılmış ve sulu faz daha sonra EtOAc (60 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen organik fazlar, su (90 mL), tuzlu su çözeltisi (90 mL) ile yıkanmıştır. Çözücü, sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği verecek şekilde kolon kromatografisi (Silika jel, DCM / MeOH 40: 1 ila 20: 1) ile saflaştırılan kahverengi bir katıyı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır.

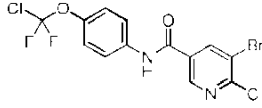
Aşama 9.1: HPLC (Koşul 5) t_R = 6.12 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.06 dk, m/z = 533.2 $[M + H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 - 2.02 (m, 7 H) 2.23 - 2.38 (m, 1 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.32 - 3.52 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 1 H) 4.13 - 4.25 (m, 1 H) 4.80 - 4.90 (m, 1 H) 4.95 - 5.17 (m, 1 H) 6.33 - 6.50 (m, 1 H) 7.33 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.61 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7.86 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.97 - 8.11 (m, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 10.13 - 10.25 (m, 1 H).

Aşama 9.2: (S) - 5- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



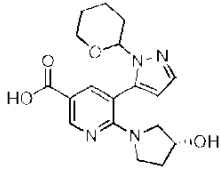
(R) - Pirolidin- 3- ol (9.55 g, 109.6 mmol) ve DIPEA (35.1 ml, 201.3 mmol), bir 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) nikotinamidin iPrOH (65 mL) içindeki süspansiyonuna ilave edilmiş (**Aşama 9.3** 37.7 g, 91.5 mmol) ve 1 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. EtOAc (700 mL) ilave edilmiş ve çözelti, 1 N HCl (2 x 200 mL), doy. $NaHCO_3$ (200 mL) ve tuzlu su çözeltisi (2 x 200 mL) ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş ve çözelti kristallenme başlayana kadar indirgenmiş basınç altında konsantre edilmiştir. n- Heptan (1 L) eklenmiş ve karışım 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılmış, filtrelenmiş ve beyaz kristal bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde iPr $_2$ O (500 mL) ile yıkanmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.68 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.10 dk, m/z = 462.2/464.2 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.78 - 2.01 (m, 2 H) 3.55 (d, J = 11.34 Hz, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 2 H) 4.34 (br. s, 1 H) 4.98 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.33 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.66 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

Aşama 9.3: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) nikotinamid



DMF (2.55 mL, 33.0 mmol) ve SOCl₂ (24.08 mL, 330 mmol), toluen (220 mL) içindeki bir 5- bromo- 6- kloro- nikotinik asit (26 g, 110 mmol) süspansiyonuna ilave edilmiş ve RM, 80 °C'de 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı THF (220 mL) içerisinde çözünmüş ve - 16 °C'ye kadar soğutulmuştur. DIPEA (38.4 mL, 220 mmol) eklenmiş, ardından 15 dakika boyunca THF (220 mL) içindeki bir 4- (klorodiflorometoksi) anilin (22.35 g, 115 mmol) çözeltisi damla damla eklenmiştir. Süspansiyon 1 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, TBME (700 mL) içerisinde çözünmüş, 1 N HCl (2 x 200 mL), doy. NaHCO₃ (200 mL) ve tuzlu su çözeltisi (2 x 200 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, beyaz kristal bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde EtOAc- n- heptandan kristallendirilen ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 7.77 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.24 dk, m/z = 409.1/411.1/413.1 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7.38 (d, = 8.99 Hz, 2 H) 7.85 (d, = 8.99 Hz, 2 H) 8.72 (br. s, 1 H) 8.92 (br. s, 1 H) 10.68 (s, 1 H).

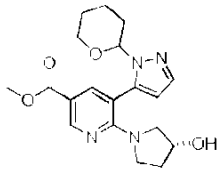
Aşama 9.4: 6 - ((R) - 3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinik asit



Sulu NaOH (180 mL 2.6 M), bir metil 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinatın (**Aşama 9.5**, 111 g, 299 mmol) MeOH (270 mL) içindeki bir çözeltisine eklenmiş ve RM 14 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. MeOH, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve sulu kalıntı, tuzlu su çözeltisi (90 mL) ile muamele edilmiş, MeTHF ile iki kere (540 mL + 360 mL) ekstrakte edilmiş ve birleştirilen organik fazlar suyla (90 mL) yıkanmıştır. MeTHF, birleştirilmiş sulu fazlara eklenmiş, iki fazlı karışım 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve sulu HCL çözeltisi (% 18) ile asitlendirilmiş (pH = 4- 4.5) ve MeTHF ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen organik fazlar tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış ve çözücü bir kalıntı vermek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı beyaz bir katı halinde başlıktaki

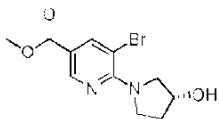
bileşiğı verecek şekilde EtOAc / TBME'den (1: 1) yeniden kristalize edilmiştir. HPLC (Koşul 7) t_R = 4.74 dk, LC- MS (Koşul 8) t_R = 3.37 dk, m/z = 359.0 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (br. s, 2 H), 1.51 (d, J = 11.54 Hz, 2 H), 1.64 - 1.86 (m, 4 H), 1.90 (br. s, 1 H), 2.31 (d, J = 9.29 Hz, 1 H), 2.77 (br. s, 1 H), 3.10 (br. s, 1 H), 3.21 (d, J = 8.78 Hz, 2 H), 3.27 - 3.51 (m, 4 H), 3.87 (d, J = 11.54 Hz, 1 H), 4.16 (br. s, 1 H), 4.75 - 4.93 (m, 1 H), 5.04 (br. s, 1 H), 6.35 (d, J = 17.32 Hz, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 1 H), 7.64 - 7.82 (m, 1 H), 8.67 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 12.58 (br. s, 1 H).

Aşama 9.5: Metil 6 - ((R) - 3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinat



(R) - metil 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinat (**Aşama 9.6**, 90 g, 299 mmol), 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- boronik asit pinakol ester (103.9 g, 373.6 mmol), K_3PO_4 (126.9 g, 597.7 mmol), $Pd(PPh)_3Cl_2$ 'nin toluen (900 mL) içindeki (6.29 g, 8.97 mmol) bir karışımı 92 °C'de 16 saat karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözelti su (450 mL), % 5 $NaHCO_3$ çözeltisi (430 mL) ile yıkanmış ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılarak bir sonraki adımda bir daha arıtılmadan kullanılan bir kalıntı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 7) t_R = 6.929 dk, LC- MS (Koşul 8) t_R = 4.30 dk, m/z = 373.0 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 1.35 - 1.63 (m, 4 H), 1.63 - 1.86 (m, 3 H), 1.89 (br. s, 1 H), 2.12 - 2.39 (m, 1 H), 3.11 (br. s, 1 H), 3.18 - 3.48 (m, 4 H), 3.78 (s, 4 H), 3.88 (d, J = 11.54 Hz, 1 H), 4.08 - 4.24 (m, 1 H), 4.86 (dd, J = 18.20, 2.89 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 8.28 Hz, 1 H), 6.39 (br. s, 1 H), 7.58 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 8.69 (t, J = 2.01 Hz, 1 H).

Aşama 9.6: (R) - metil 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinat

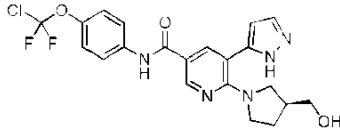


DIPEA (105.3 g, 142.2 mL, 814.4 mmol), metil- 5- bromo- 6- kloronikotinat (85 g, 339.5 mmol) ve (R) - pirolidin- 3- olün (54.2 g, 441.2 mmol) izopropil asetat içindeki bir çözeltisine ilave edilmiş ve RM 14 saat 70 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü bir kalıntı

vermek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı toluen (850 mL) içinde çözünmüş, su (127 mL) ve tuzlu su (127 mL) ile yıkanmış ve çökelme başlayana kadar indirgenmiş basınç altında konsantre edilmiştir. n- Heptan (340 mL), 22 °C'de karıştırılan karışıma yavaş yavaş ilave edilmiş; bu daha sonra 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve ürün süzölmüş, bir toluen / n- heptan karışımı (1: 1.5) ile yıkanmış ve sarı bir katı olarak başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulmuştur. HPLC (Koşul 7) t_R = 8.54 dk, LC- MS (Koşul 8) t_R = 4.62 dk, m/z = 300.9/302.9 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.77 - 1.99 (m, 2 H), 3.57 (d, J = 11.54 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J = 11.11, 7.97, 3.26 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 4.99 (br. s, 1 H), 8.11 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 1.76 Hz, 1 H).

Örnek 10

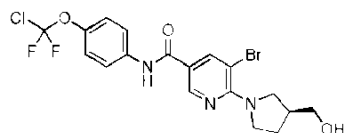
(S) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



(S) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 10.1**, 119 mg, 0.25 mmol), 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol (139 mg, 0.5 mmol), Pd (PPh_3) $_2Cl_2$ (0.018 g, 0.025 mmol), Na_2CO_3 (0.106 g, 1.000 mmol), DME (1.061 mL), su (0.303 mL) ve EtOH'ın (0.152 mL) bir karışımı 3 kez argon geçirilmiş / temizlenmiş kapalı bir MW vial eklenmiş, daha sonra 20 dk 125 °C'de MW ışınlamasına tabi tutulmuştur. RM, DME (2 mL) ile seyreltilmiştir ve gece boyunca Si- Tiyol (Silicycle 1.43 mmol / g, 0.105 g, 0.150 mmol) ile karıştırılmıştır. Karışım santrifüjlenmiş ve üst faz 0.45 μm PTFE filtreden süzölmüş ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham ürün, DCM (2.5 mL) ve TFA (0.963 mL, 12.50 mmol)) karışımı ile muamele edilen ve 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan korunmuş ara ürünü vermek üzere flaş kromatografi (RediSep® Silika jel kolonu, 12 g, sikloheksan / EtOAc % 20 ila % 90 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı MeOH (2 mL, 14 mmol) içerisindeki 7 N NH_3 'ün bir çözeltisi ile muamele edilmiştir. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, sarı bir yağ halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde preparatif SFC (DEAP kolonu, 9 dakika % 28 izokratik) ile saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 1) t_R = 1.87 dk, m/z = 464.1 $[M+H]^+$,

m/z = 462.1 [M- H]⁻ ; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.49 - 1.65 (m, 1 H) 1.75 - 1.97 (m, 1 H) 2.14 - 2.30 (m, 1 H) 3.04 (dd, J = 11.37, 6.97 Hz, 1 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 3.26 - 3.29 (m, 1 H) 3.35 - 3.46 (m, 2 H) 4.60 (t, J = 5.14 Hz, 1 H) 6.39 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.76 (br. s, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 2 H) 8.04 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.87 (br. s, 1 H).

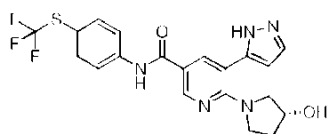
Aşama 10.1: (S) - 5- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) nikotinamid (Aşama 9.3) ve (S) - 1- pirolidin- 3- il- metanol kullanılarak Aşama 9.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 5.82 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.14 dk, m/z = 476.2/478.3 [M+H]⁺.

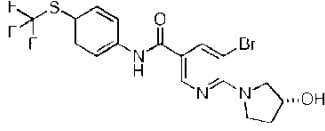
Örnek 11

(R) - 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid



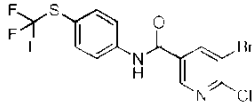
Başlıktaki bileşik, Örnek 9'da tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid (Aşama 11.1) ve 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol kullanılarak hazırlanmış ve beyaz bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.97 dk, m/z = 450.2 [M+H]⁺, m/z = 448.1 [M- H]⁻ ; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 2.94 (d, J = 11.92 Hz, 1 H) 3.19 - 3.34 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.81 - 4.93 (m, 1 H) 6.33 - 6.45 (m, 1 H) 7.83 (m, J = 113.40, 8.20 Hz, 3 H) 7.93 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.99 - 8.08 (m, 1 H) 8.70 - 8.81 (m, 1 H) 10.30 (s, 1 H) 12.90 - 13.16 (m, 1 H).

Aşama 11.1: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid



DIPEA (73 μ L, 0.42 mmol), 5- bromo- 6- kloro- N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid (**Aşama 11.2**, 123 mg, 0.3 mmol) ve (R) - pirolidin- 3- olün (31.4 mg, 0.36 mmol) bir vialdeki iPrOH (300 μ L) içindeki bir çözeltisine eklenmiş, vial sıkıca
5 kapatılmış, 1 saat boyunca 140 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığında soğuduktan sonra, RM EtOAc ile seyreltilmiş, tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü bir kalıntı vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı iPr₂O ile toz haline getirilmiş, süzölmüş ve beyaz kristal bir toz halinde başlıktaki bileşiği
10 verecek şekilde kurutulmuştur. HPLC (Koşul 4) t_R = 5.9 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.21 dk, m/z = 464.1 [M+H]⁺.

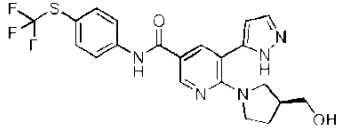
Aşama 11.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid



5- Bromo- 6- kloro- nikotinik asidin (473 mg, 2 mmol) toluen (5 mL) içindeki karışımına (0.73 mL, 10 mmol) DMF (0.12 mL) eklenmiş, ardından yavaşça SOCl₂ ilave edilmiş
15 ve RM 80 °C'de 1 saat karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra toluen, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı THF (0.4 mL) içerisinde çözünmüştür. DIPEA (0.7 mL, 4 mmol) ilave edilmiş ve çözelti, azot altında 0 °C'ye kadar soğutulmuştur. THF (1 mL) içerisindeki 4- triflorometilsülfanil- anilin (438 mg, 2.2 mmol) daha sonra damla damla ilave edilmiş ve RM 2 saat 0 °C'de karıştırılmıştır. RM,
20 TBME (50 mL) ile seyreltilmiş, 1 M HCl ile muamele edilmiş ve TBME ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar sulu 1 M NaOH ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ürün, kirli beyaz kristal toz halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde TBME / n- heksandan kristalize edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.63 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R =
25 1.33 dk, m/z = 411.1 [M+H]⁺.

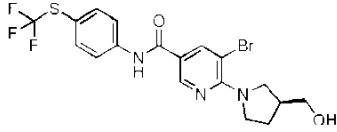
Örnek 12

(S) - 6- (3- (Hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, Örnek 10'da tarif edilene benzer bir şekilde (S) - 5- bromo- 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - N- (4- ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid (**Aşama 12.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanarak hazırlanmış ve açık sarı bir toz elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.99$ dk, $m/z = 464.2$ $[M+H]^+$, $m/z = 462.2$ $[M- H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.48 - 1.64 (m, 1 H) 1.76 - 1.93 (m, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 3.04 (dd, $J = 11.49, 7.09$ Hz, 1 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 3.27 - 3.29 (m, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 4.60 (br. s, 1 H) 6.39 (d, $J = 1.71$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J = 8.56$ Hz, 2 H) 7.80 (br. s, 1 H) 7.87 - 7.99 (m, 2 H) 8.04 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H) 8.74 (br. s, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 12.76 - 13.20 (m, 1 H).

Aşama 12.1: (S) - 5- Bromo- 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) - N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid

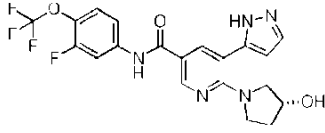


DIPEA (4.89 mL, 28.0 mmol), 5- bromo- 6- kloro- N- (4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid (**Aşama 11.2**, 2.88 g, 7.0 mmol) ve (S) - 1- pirolidin- 3- il- metanolün (1.156, 8.40 mmol) vialdeki iPrOH (7.0 mL) içerisindeki bir çözeltisine eklenmiş, vial sıkıca kapatılmış ve daha sonra 1 saat boyunca 140 °C'de ısıtılmıştır. Oda sıcaklığında soğuduktan sonra, RM EtOAc içinde çözünmüş, 0.5 M sulu HCl ve tuzlu su ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edilmiş, kalıntı iPr_2O ile toz haline getirilmiş, süzölmüş ve bej kristal bir toz halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulmuştur. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.17$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.20$ dk, $m/z = 476.2/478.2$ $[M+H]^+$.

Örnek 13

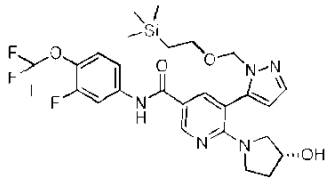
25

(R) - N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



(R) - N- (3- fluoro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil)- 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 13.1** 64 mg, 0.11 mmol), etilen diamin (37.2 uL, 0.55 mmol) ve 1 M TBAF'ın THF (646 mL, 1.651 mmol) içinde kapalı bir MW vialde bulunan bir karışımı 20 saat 80- 85 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı EtOAc (40 mL) içerisinde çözünmüş, 3 kez doy. sulu NaHCO₃ ve tuzlu su ile yıkanmış Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, beyaz bir katı halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde preparatif SFC (Diol kolonu, izokratik % 27) ile saflaştırılan bir ham ürünü verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.95 dk, m/z = 452.3 [M+H]⁺, m/z = 450.3 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.64 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 2.95 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.29 (br. s, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.35 - 6.42 (m, 1 H) 7.52 (t, J = 9.05 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1 H) 7.74 (br. s, 1 H) 7.98 (dd, J = 13.20, 2.20 Hz, 1 H) 8.02 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.74 (d, J = 1.71 Hz, 1 H) 10.31 (br. s, 1 H) 12.95 (br. s, 1 H).

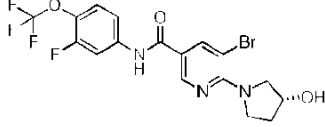
Aşama 13.1: (R) - N- (3- Fluoro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



(R) - 5- Bromo- N- (3- fluoro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 13.2**, 100 mg, 0.215 mmol) ve 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol (104 mg, 0.321 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (15.2 mg, 0.022 mmol), Na₂CO₃ (91 mg, 0.862 mmol), DME (914 µL), su (261 µL) ve EtOH'ın (131 µL) kapalı bir MW vialdeki bir karışımından 3 kez argon geçirilmiş / temizlenmiş ve 20 dk 125°C'de MW ışınlamasına maruz bırakılmıştır. RM, DME (3 mL) ile seyreltilmiş, daha sonra gece boyunca Si- Tiyol (Silicycle 1.44 mmol / g, 90 mg, 0.129 mmol) ile karıştırılmıştır. Karışım santrifüjlenmiş ve üst faz, 0.45 µm'lik bir PTFE filtre içinden süzölmüş ve çözücü bir kalıntı vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı preparatif SFC (DEAP kolonu,

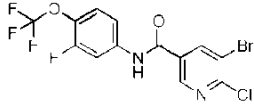
6 dakika içinde % 15 ila % 20) ile başlıktaki bileşiği sarı şeffaf bir yağ olarak elde etmek üzere saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.28$ dk, $m/z = 581.2$ $[M+H]^+$, $m/z = 580.4$ $[M- H]^-$.

Aşama 13.2: (R) - 5- Bromo- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 13.3**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak Aşama 9.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.82$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.17$ dk, $m/z = 464.1$ $[M+H]^+$.

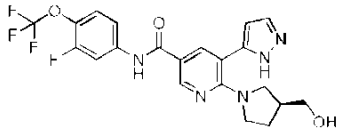
Aşama 13.3: 5- Bromo- 6- kloro- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, kirli beyaz kristal bir katı verecek şekilde 5- bromo- 6- kloro- nikotinik asit ve 3- floro- 4- triflorometoksi- anilin kullanılarak Aşama 11.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmıştır. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.43$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.29$ dk, $m/z = 413$ $[M- H]^-$.

Örnek 14

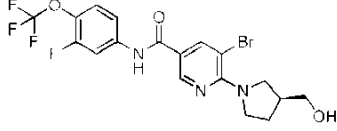
(S) - N- (3- Floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Örnek 10**'da tarif edilene benzer bir şekilde (S) - 5- bromo- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 14.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış ve açık sarı bir toz elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.96$ dk, $m/z = 466.2$ $[M+H]^+$, $m/z = 464.2$ $[M- H]^-$. 1H- NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 4.61 (br. s, 1 H) 6.47 (s, 1

H) 7.68 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.83 (br. s, 1 H) 7.93 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 8.15 (br. s, 1 H) 8.71 (br. s, 1 H) 10.36 (s, 1 H) 12.83 - 13.15 (m, 1 H).

Aşama 14.1: (S) - 5- Bromo- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- (hidroksimetil) pirolidin- 1- il) nikotinamid

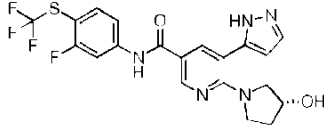


5

Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (3- floro- 4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 13.3**) ve (S)- 1- pirolidin- 3- il- metanol kullanılarak **Aşama 9.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.99$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.18$ dk, $m/z = 478.1/480.1$ $[M+H]^+$.

Örnek 15

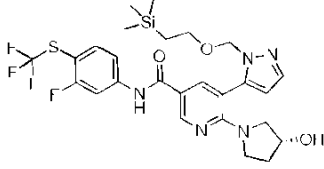
(R) - N- (3- Floro- 4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Örnek 13**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - N- (3- floro- 4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid kullanılarak (**Aşama 15.1**) hazırlanmış, kirli beyaz bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.00$ dk, $m/z = 468.3$ $[M+H]^+$, $m/z = 466.1$ $[M- H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 2.96 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 4.20 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 4.84 (br. s, 1 H) 6.38 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.66 - 7.78 (m, 3 H) 7.98 (dd, J = 11.98, 1.96 Hz, 1 H) 8.03 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 10.24 - 10.72 (m, 1 H) 12.59 - 13.22 (m, 1 H).

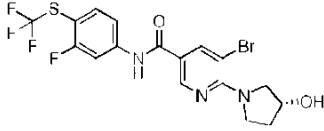
Aşama 15.1: (R) - N- (3- Floro- 4- (triflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid

25



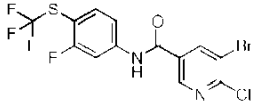
Başlıktaki bileşik, **Aşama 13.1'**de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- N- (3- floro- 4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 15.2**) ve 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış ve sarı bir reçine elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.33$ dk, $m/z = 598.4$ $[M+H]^+$, $m/z = 596.5$ $[M- H]^-$.

Aşama 15.2: (R) - 5- Bromo- N- (3- floro- 4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (3- floro- 4- (triflorometil)tiyo fenil) nikotinamid (**Aşama 15.3**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak **Aşama 9.2'**de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.11$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.23$ dk, $m/z = 480.1$ $[M+H]^+$.

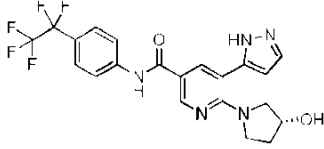
Aşama 15.3: 5- Bromo- 6- kloro- N- (3- floro- 4 - ((triflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, kirli beyaz kristal bir katı verecek şekilde 5- bromo- 6- kloro- nikotinik asit ve 3- floro- 4- triflorometil sülfanil- anilin kullanılarak **Aşama 11.2'**de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmıştır. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.71$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.34$ dk, $m/z = 429$ $[M- H]^-$.

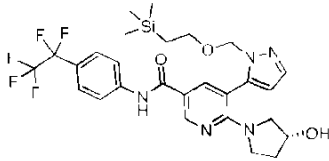
Örnek 16

(R) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetil) fenil) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetil) fenil) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 16.1** 68 mg, 0.114 mmol) ve etilen diaminin (38.4 uL, 0.569 mmol) bir karışımının bulunduğu bir MW viali sıkıca kapatılmış ve bir argon atmosferi altında sıkıca kapatılmış, THF (1.707 mL, 1.707 mmol) içindeki 1 M TBAF eklenmiş ve RM 20 dk 80 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı EtOAc (40 mL) içerisinde çözünmüş, 3 kez doy. suluNaHCO₃ ve tuzlu su ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edilmiştir, kalıntı başlıktaki bileşiğin kirli beyaz bir katı halinde elde edilmesi için preparatif SFC (Diol kolonu, 9 dk izokratik% 27) ile saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.98 dk, m/z = 468.2 [M+H]⁺, m/z = 466.2 [M- H]⁻; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.83 (dd, J = 8.80, 4.40 Hz, 1 H) 2.96 (d, J = 11.74 Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 4.20 (br. s, 1 H) 4.83 (br. s, 1 H) 6.39 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.77 (br. s, 1 H) 8.02 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.05 (d, J = 2.45 Hz, 1 H) 8.76 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 12.91 (br. s, 1 H).

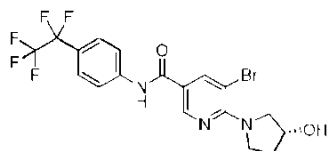
Aşama 16.1: (R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetil) fenil) - 5- (1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1H - pirazol- 5- il) nikotinamid



(R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetil) fenil) nikotinamid (**Aşama 16.2** 100 mg, 0.208 mmol), 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 - ((2- (trimetilsilil) etoksi) metil) - 1 H- pirazol (135 mg, 0.416 mmol), Pd (PPh₃)₂Cl₂ (14.62 mg, 0.021 mmol), Na₂CO₃ (88 mg, 0.833 mmol), DME (883 µL), su (252 µL) ve EtOH'dan (126 µL) oluşan bir karışım, bir MW vial içine konmuş, vial sıkıca kapatılmış, 3 kez argon geçirilmiş / temizlenmiş ve 125 °C'de 20 dk MW ışınlamasına tabi tutulmuştur. RM, DME (3 mL) ile seyreltilmiş, daha sonra gece boyunca Si- Tiyol (Silicycle 1.44 mmol / g, 87 mg, 0.125 mmol) ile karıştırılmıştır. Karışım santrifüjlenmiş ve üst faz, 0.45 µm'lik bir PTFE filtre içinden süzülmüş ve çözücü bir kalıntı vermek

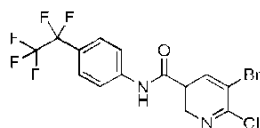
üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı preperatif SFC (Diol kolonu, 6 dakika içinde % 15 ila % 20) ile başlıktaki bileşiği şeffaf bir reçine olarak elde etmek üzere saflaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.31$ dk, $m/z = 598.4$ $[M+H]^+$, $m/z = 596.3$ $[M- H]^-$.

5 **Aşama 16.2: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetil) fenil) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (perfloroetil) fenil) nikotinamid (**Aşama 16.3**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak **Aşama 9.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde
10 hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.96$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.20$ dk, $m/z = 480.2$ $[M+H]^+$.

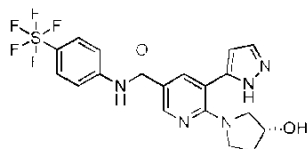
Aşama 16.3: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (perfloroetil) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, kirli beyaz kristal bir katı verecek şekilde 5- bromo- 6- kloro- nikotinik
15 asit ve 4- pentafloro etil - anilin kullanılarak **Aşama 11.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmıştır. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.61$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.32$ dk, $m/z = 429$ $[M- H]^-$.

Örnek 17

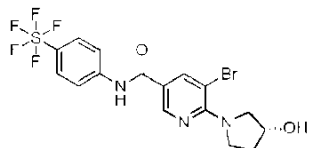
20 **(R) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (pentaflorosülfanil) fenil) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik, **Örnek 8**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (pentaflorosülfanil) fenil) nikotinamid (**Aşama 17.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H-
25 pirazol kullanılarak hazırlanmış ve bej bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 4.68$

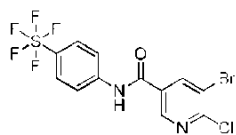
dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.92$ dk, $m/z = 476.3$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO-
 d_6) δ ppm 1.64 - 1.91 (m, 2 H) 2.93 (d, $J = 11.73$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.34 (m, 2 H) 3.36 -
 3.49 (m, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 1 H) 4.81 (d, $J = 3.13$ Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.73 - 7.89
 (m, 3 H) 7.92 - 8.09 (m, 3 H) 8.73 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 12.82 - 13.17 (m,
 5 1 H).

**Aşama 17.1: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4-
 (pentaflorosülfanil) fenil) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (perflorosülfanil) fenil) nikotinamid (**Aşama**
 10 **17.2**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak **Aşama 9.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde
 hazırlanmış ve bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.16$ dk, $m/z = 490.1$
 $[M+H]^+$.

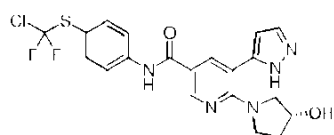
Aşama 17.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (pentaflorosülfanil) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Aşama 11.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloro-
 15 nikotinik asit ve 4- aminofenilsülfür pentaflorür kullanılarak hazırlanmış, portakal rengi
 bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4), $t_R = 6.43$ dk, UPLC- MS (Koşul 3), $t_R = 1.27$ dk,
 $m/z = 435.3/437.2$ $[M+H]^+$.

Örnek 18

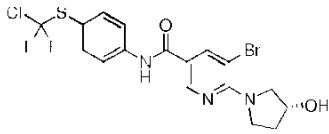
**(R) - N- (4 - ((klorodiflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H-
 pirazol- 5- il) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik, **Örnek 8**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- N- (4 -
 25 ((klorodiflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 18.1**)

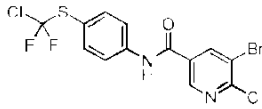
ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 4.94$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.99$ dk, $m/z = 466.3$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 - 1.88 (m, 2 H) 2.86 - 2.99 (m, 1 H) 3.19 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.51 (m, 1 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 4.76 - 4.90 (m, 1 H) 6.31 - 6.42 (m, 1 H) 7.65 (d, $J = 8.21$ Hz, 2 H) 7.76 - 7.84 (m, 1 H) 7.92 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H) 7.98 - 8.08 (m, 1 H) 8.66 - 8.82 (m, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 12.82 - 13.14 (m, 1 H).

Aşama 18.1: (R) - 5- Bromo- N- (4 - ((klorodiflorometil) tiyo) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



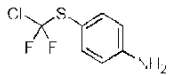
Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- ((klorodiflorometil)tiyo) fenil) nikotinamid (**Aşama 18.2**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak Aşama 9.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.97$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.19$ dk, $m/z = 478.2/480.1$ $[M+H]^+$.

Aşama 18.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4 - ((klorodiflorometil) tiyo) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- nikotinik asit ve 4 - ((kloro- diflorometil) tiyo) anilin (**Aşama 18.3**) kullanılarak Aşama 11.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış, kirli beyaz kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.78$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.32$ dk, $m/z = 425$ $[M- H]^-$.

Aşama 18.3: 4 - ((Klorodiflorometil) tiyo) anilin

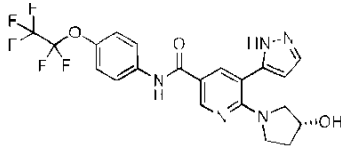


4- Nitrofenil klorodiflorometil sülfürün (DE2845997 belgesinde açıklandığı gibi hazırlanmıştır, 627, 67.5 g, 0.28 mol) 72 °C'de karıştırılan, etanol (270 mL) ve su (68 mL) içindeki bir çözeltisine konsantre HCl (3.4 mL, 41.5 mmol) ve üç kısım halinde demir tozu (203 g, 3.63 mol) 10 dakikadan uzun bir sürede eklenmiştir. RM, 82 °C'de 30 dakika karıştırılmış, Celite®'den (EtOH) süzülmüş, çözücü indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak sarı bir yağ elde edilmiş, bu yağ DCM içerisinde çözünmüş ve

doğ. NaHCO₃ ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmıştır. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur, süzölmüş ve süzöntü indirgenmiş basınç altında buharlaştırılarak ham ürün sarı bir yağ olarak elde edilmiş ve damıtılmıştır (k. n.88- 92 °C, 0.9 mmHg) ve soluk sarı bir yağ halinde başlıktaki bileşiği verecek şekilde Celite®'den süzölmüştür. ¹H- NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.98 (br. s, 2 H) 6.67 (dd, 2 H) 7.43 (dd, 2 H).

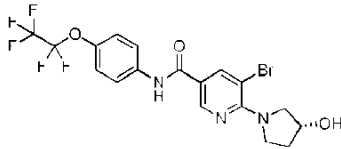
Örnek 19

(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (perfloroetoksi) fenil) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



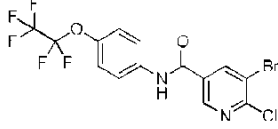
Başlıktaki bileşik, Örnek 8'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (pentafloroetoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 19.1**) ve 1- (tetrahydro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol kullanılarak hazırlanmış ve kirli beyaz bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.86 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.97 dk, m/z = 484.4 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.62 - 1.92 (m, 2 H) 2.94 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 3.18 - 3.34 (m, 2 H) 3.37 - 3.51 (m, 1 H) 4.13 - 4.22 (m, 1 H) 4.70 - 4.91 (m, 1 H) 6.37 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.86 (m, J = 9.00 Hz, 3 H) 8.01 (br. s, 1 H) 8.65 - 8.83 (m, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 12.84 - 13.11 (m, 1 H).

Aşama 19.1: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (pentafloroetoksi) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (perfloroetoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 19.2**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak Aşama 9.2'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.01 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.17 dk, m/z = 496.2 [M+H]⁺.

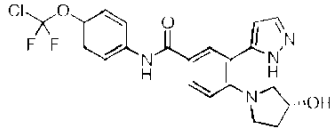
Aşama 19.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (perfloroetoksi) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, kirli beyaz kristal bir katı verecek şekilde 5- bromo- 6- kloro- nikotinik asit ve 4- (perfluoroetoksi)- anilin kullanılarak **Aşama 9.3'**de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmıştır. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.73$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.30$ dk, $m/z = 443.1$ $[M- H]^-$.

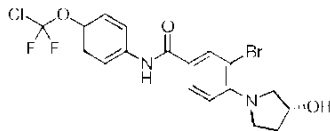
Örnek 20

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) benzamid



Başlıktaki bileşik, **Örnek 8'**de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 3- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) benzamid (**Aşama 20.1**) ve 1- (tetrahydro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- boronik asit pinakol ester kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.99$ dk, $m/z = 449.0$ $[M+H]^+$, $m/z = 493.0$ $[M+\text{formik asit- } H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 2.72 (d, $J = 10.88$ Hz, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.77 - 4.92 (m, 1 H) 6.22 - 6.42 (m, 1 H) 6.76 - 6.93 (m, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.56$ Hz, 2 H) 7.45 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.95 (m, 4 H) 10.12 (s, 1 H) 12.71 - 13.12 (m, 1 H).

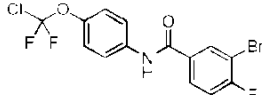
Aşama 20.1: (R) - 3- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) benzamid



3- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- floro benzamid (1 g, 2.53 mmol), (R) - pirolidin- 3- ol (0.331 g, 3.80 mmol), TEA (0.706 mL) 5.07 mmol) ve DMSO (2.53 mL) ihtiva eden bir karışım 20 saat boyunca 90 °C'de karıştırılmıştır. RM, 0.5 M HCl (50 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar 0.5 M HCl doygun sulu NaHCO_3 ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinde

kurutulmuştur ve çözücü flaş kromatografisi (RediSep® Silika jel kolonu, 40 g, sikloheksan / EtOAc, % 1 ila % 4.5 EtOAc) ile saflaştırılan ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürünü ihtiva eden fraksiyonlar birleştirilmiş ve çözücü, beyaz bir amorf katı olarak başlıktaki ürünü vermek üzere sikloheksan altında toz haline getirilmiş bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.15$ dk, $m/z = 462.9$ $[M+H]^+$, $m/z = 460.9$ $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 3.27 (dd, $J = 10.39, 1.10$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.44 (m, 1 H) 3.62 - 3.71 (m, 1 H) 3.81 (dd, $J = 10.45, 4.71$ Hz, 1 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 4.99 (d, $J = 3.42$ Hz, 1 H) 6.93 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J = 9.05$ Hz, 2 H) 7.82 - 7.91 (m, 3 H) 8.14 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

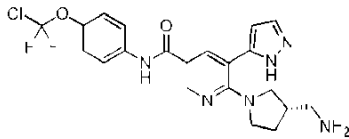
Aşama 20.2: 3- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- florobenzamid



Başlıktaki bileşik, **Aşama 1.3**'de tarif edilene benzer bir şekilde 3- bromo- 4- florobenzoik asit ve 4- (klorodiflorometoksi) anilin kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir katı elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.25$ dk, $m/z = 394.0$ $[M+H]^+$, $m/z = 391.9$ $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.37 (d, $J = 9.17$ Hz, 2 H) 7.57 (t, $J = 8.68$ Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 8.03 (ddd, $J = 8.62, 4.83, 2.32$ Hz, 1 H) 8.32 (dd, $J = 6.60, 2.20$ Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H).

Örnek 21

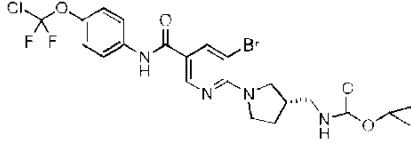
(S) - 6- (3- (Aminometil) pirolidin- 1- il) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Örnek 8**'de tarif edilene benzer bir şekilde (S) - tert- bütıl ((1- (3- bromo- 5- ((4- (klorodiflorometoksi) fenil) karbamoyl) - piridin- 2- il) pirolidin- 3- il) metil) karbamat (**Aşama 21.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 4.15$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.78$ dk, $m/z = 463.1$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.62 (m, 1 H) 1.91 (d, $J = 6.26$

Hz, 1 H) 2.27 (s, 1 H) 2.72 (d, J = 7.04 Hz, 2 H) 3.04 - 3.16 (m, 3 H) 3.30 (br. s, 2 H) 3.47 (dd, J = 11.34, 7.04 Hz, 1 H) 6.38 (d, J = 1.96 Hz, 2 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.64 - 7.91 (m, 2 H) 8.05 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.72 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 12.86 - 13.01 (m, 1 H).

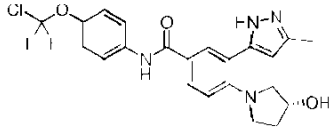
5 **Aşama 21.1: (S) - tert- Butil ((1- (3- bromo- 5 - ((4- (klorodiflorometoksi) fenil) - karbamoil) piridin- 2- il) pirolidin- 3- il) metil) karbamat**



Başlıktaki bileşik, **Aşama 8.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama9.3**) ve (R) - 1- pirolidin- 3- ilmetil-
10 karbamik asit tert- bütıl ester kullanılarak hazırlanmış, kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.09 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.36 dk, m/z = 577.2 $[M+H]^+$.

Örnek 22

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) benzamid



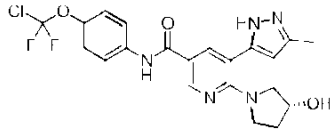
15

3- Metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol (**Aşama 23.1** 128 mg, 0.329 mmol), K_3PO_4 (140 mg, 0.658 mmol) ve $Pd(PPh_3)_4$ (15.22 mg, 0.013 mmol), (R) - 3- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) benzamidin bir argon atmosferi altında toluen (1.5
20 mL) içindeki çözeltisine eklenmiş (**Aşama 20.1** 80 mg, 0.165 mmol) ve RM 2 saat boyunca 110 °C'de ısıtılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, DCM (4 mL) içerisinde çözünmüş ve TFA (0.507 mL, 6.58 mmol) ile muamele edilmiş ve 2 saat boyunca RT'de karıştırılmıştır. RM, sulu, doy. Na_2CO_3 (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su
25 çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve çözücü preperatif HPLC ile saflaştırılan bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır (Koşul 10 - 20 dk % 20 ila % 80 B). Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirilmiş, doy. Sulu Na_2CO_3 ile muamele edilmiş ve MeCN indirgenmiş basınç

altında buharlaştırılmıştır. Sulu kalıntı DCM ile ekstrakte edilmiş ve birleştirilen ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur, süzölmüş ve süzöntü bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı DCM / n- heksandan kristallendirilerek başlıktaki ürün beyaz bir katı olarak elde edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.41 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.03 dk, m/z = 463 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 3 H) 2.74 (d, J = 10.56 Hz, 1 H) 3.04 - 3.33 (m, 3 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H) 4.76 - 4.87 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 6.73 - 6.86 (m, 1 H) 7.29 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.78 - 7.90 (m, J = 8.99 Hz, 4 H) 10.07 (s, 1 H) 12.34 - 12.56 (m, 1 H).

10 Örnek 23

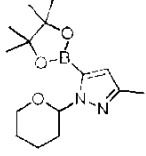
(S) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- - il) nikotinamid



3- Metil- 1- (tetrahydro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol (**Aşama 23.1** 150 mg, 0.359 mmol), K₃PO₄ (147 mg, 0.692 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (15.98 mg, 0.014 mmol), (R) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamidin bir argon atmosferi altında toluen (1.5 mL) içindeki çözeltisine eklenmiş (**Aşama 9.1** 80 mg, 0.173 mmol) ve RM 2 saat boyunca 110 °C'de karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, DCM (1.5 mL) içerisinde çözünmüş ve TFA (0.533 mL, 6.92 mmol) ile muamele edilmiş ve 2 saat boyunca RT'de karıştırılmıştır. RM, sulu, doy. Na₂CO₃ (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün flaş kromatografisiyle (Silika jel kolonu, 12 g, 99: 1 ila 92: 8 arası DCM / MeOH) saflaştırılmış ve başlıktaki ürünü beyaz bir katı olarak vermek üzere DCM / n- heksandan kristalize edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 5.92 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.94 dk, m/z = 464.1 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.67 - 1.89 (m, 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 3 H) 2.98 (d, J = 10.95 Hz, 1 H) 3.24 - 3.35 (m, 2 H) 3.39 - 3.52 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.80 - 4.90 (m, 1 H) 6.11 - 6.17 (m, 1 H) 7.32 (d, J = 8.60 Hz,

2 H) 7.87 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.97 - 8.06 (m, 1 H) 8.66 - 8.78 (m, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 12.51 - 12.70 (m, 1 H).

Aşama 23.1: 3- Metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H - pirazol



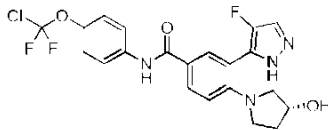
5

3- Metilpirazol (3.0 g, 35.4 mmol), 3,4- dihidro- 2H- piran (4.97 mL, 53.2 mmol) ve TFA (0.02 mL, 0.260 mmol) ihtiva eden bir karışım, altı saat boyunca argon atmosferi altında 85 °C'de 6 saat karıştırılmıştır. RM, oda sıcaklığına kadar soğutulmuş ve mineral yağda bulunan % 60 NaH (0.061 g, 1.524 mmol) eklenmiş ve RM, 10 dakika karıştırılmıştır. RM, 3- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol (k. n.150-170°C/ 12 mbar) verecek şekilde ampulden ampule damıtılarak saflaştırılmıştır. n-BuLi'un (3.38 mL 1.6 M, 5.41 mmol) N- heksan içindeki bir çözeltisi 10- dakika boyunca 3- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazolün (1.0 g, 5.41 mmol) THF (12 mL) içindeki çözeltisine azot atmosferi altında - 70 °C 'de damla damla ilave edilmiş ve RM, 10 dakika karıştırılmış ve daha sonra damla damla eklenen 2- metoksi- 4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan (0.898 g, 5.69 mmol) ile muamele edilmiş ve - 70 °C'de 1 saat karıştırılmıştır. RM'nin oda sıcaklığına ısınmasına izin verilmiş, n- heksan ile muamele edilmiş ve ürün süzölmüş, su (10 mL) içerisinde çözünmüş ve sulu sitrik asit (% 10) ile pH 6'ya asitlendirilmiştir. Su, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve sulu kalıntı, EtOAc ile ekstrakte edilmiş, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak başlıktaki ürün sarı bir reçine olarak elde edilmiştir. UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.56 dk, m/z = 211.2 [M+H]⁺.

Örnek 24

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 3- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) - 4- (3- hidroksipirolidin- 1- il) benzamid

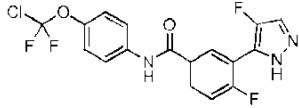
25



N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 4- floro- 3- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) benzamid (**Aşama 24.162 mg, 0.147 mmol**), R- 3- hidroksipirolidin (0.031 mL, 0.206 mmol) ve

TEA'nın (0.062 mL, 0.442 mmol) DMSO (0.5 mL) içindeki bir karışımı 100 °C'de 16 saat karıştırılmıştır. RM EtOAc (30 mL) ile seyreltilmiş, doy. suluNa₂CO₃ (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, su (20 mL) ve tuzlu su çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü HPLC (Koşul 10) ile saflaştırılan bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirilmiş, doy. suluNa₂CO₃ ile muamele edilmiş ve MeCN düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Sulu kalıntı, DCM ile ekstrakte edilmiş ve birleştirilen ekstraktla Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Kalıntı, DCM içerisinde çözünmüş ve başlıktaki ürünü beyaz bir katı olarak vermek üzere n- heksan ile muamele edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.61 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.01 dk, m/z = 467.3 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.69 - 1.95 (m, 2 H) 2.79 (d, J = 10.56 Hz, 1 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.22 - 3.35 (m, 1 H) 4.13 - 4.30 (m, 1 H) 4.79 - 4.96 (m, 1 H) 6.75 - 6.92 (m, 1 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (m, J = 9.38 Hz, 5 H) 10.11 (s, 1 H) 12.67 - 13.12 (m, 1 H).

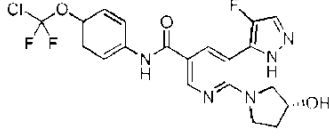
Aşama 24.1: (R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 4- floro- 3- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) benzamid



3- Bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 4- florobenzamid (**Aşama 20.2**, 200 mg, 0.497 mmol), 4- floro- 5- (tributilstanil) - 1H- pirazol (211 mg, 0.472 mmol) ve Pd (PPh₃)₄'ün (28.7 mg, 0,025 mmol) DMSO (1.5 mL) içindeki bir karışımı kapalı bir vialde 100 °C'de argon atmosferi altında 20 saat karıştırılmıştır. RM EtOAc (30 mL) ile seyreltilmiş, doy. suluNa₂CO₃ (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, su (20 mL) ve tuzlu su çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, başlıktaki ürünü beyaz bir katı olarak vermek üzere flaş kromatografi (Silika jel kolonu, 12 g, n- hekzan / EtOAc 95: 5 ila 6: 4) ile saflaştırılan bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 7.20 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.12 dk, m/z = 400.1 [M+H]⁺.

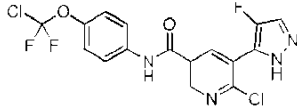
Örnek 25

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



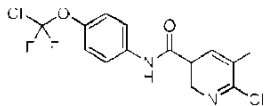
Başlıktaki bileşik, **Örnek 5**'de tarif edilene benzer bir şekilde 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 25.1**) ve (R) - pirolidin- 3- ol kullanılarak hazırlanmış, beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 4.89$ dk, HPLC Chiral (CHIRALCEL® OD- H, 250 x 4.6 mm, eluent: n- heptane/EtOH/MeOH (85:10:5), 1 mL/min, UV 210 nm) $t_R = 9.34$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.96$ dk, $m/z = 468.1$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.67 - 1.92 (m, 2 H) 3.00 (d, J = 11.73 Hz, 1 H) 3.19 - 3.33 (m, 2 H) 3.43 (m, J = 7.00 Hz, 1 H) 4.22 (br. s, 1 H) 4.87 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.90 - 8.10 (m, 2 H) 8.77 (br. s, 1 H) 10.18 (s, 1 H) 12.83 - 13.19 (m, 1 H).

Aşama 25.1: 6- Kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid

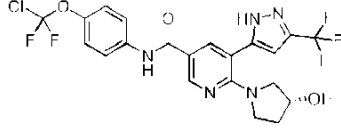


Başlıktaki bileşik, **Aşama 13.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- iyodo nikotinamid (**Aşama 25.2**) ve 4- floro- 5- (tributilstanil) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.69$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.09$ dk, $m/z = 415$ $[M- H]^-$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm .

Aşama 25.2: 6- Kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- iyodonikotinamid

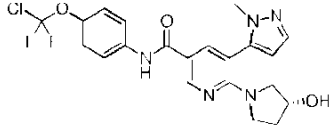


Başlıktaki bileşik, **Aşama 11.2**'de tarif edilene benzer bir şekilde 6- kloro- 5- iyodonikotinik asit ve 4- (klorodiflorometoksi) anilin kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.47$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.26$ dk, $m/z = 456.8$ $[M- H]^-$.

Örnek 26**(S) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid**

- 5 K₃PO₄ (135 mg, 0.635 mmol), 1- (tetrahydro- 2H- piran- 2- il) - 3- (triflorometil) - 1H- pirazol- 5- ilboronik asit (112 mg, 0.424 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (12.24 mg, 10.59 µm), (R) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamidin toluen (2 mL) içindeki bir çözeltisine eklenmiş (**Aşama 9.2** 100 mg, 0.212 mmol) ve RM argon atmosferi altında 2 saat boyunca 110 °C'de karıştırılmıştır. RM,
- 10 Hyflo®'dan süzölmüş, suyla yıkanmış ve çözücü, ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün flaş kromatografisiyle (Silika jel kolonu, 12g, DCM / EtOH, 99:1'den 94:6'ya kadar) saflaştırılmıştır. Ortaya çıkan ara madde, DCM (2 mL) içerisinde çözünmüş, TFA (0.462 mL, 5.99 mmol) ile muamele edilmiş ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. RM, EtOAc (20 mL) ile seyreltilmiş,
- 15 doy. sulu Na₂CO₃ (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, flaş kromatografisiyle (Silika jel kolonu, 4 g, 99: 1 ila 9: 1 arasında DCM / EtOH) saflaştırılan bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirilmiş ve çözücü bir kalıntı
- 20 verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, kalıntı DCM / n- heksan içinde toz haline getirilmiş, süzölmüş ve beyaz bir katı olarak başlıktaki ürünü vermek üzere kurutulmuştur. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.545 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.10 dk, m/z = 518.1 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.71 - 1.95 (m, 2 H) 2.94 (d, J = 11.34 Hz, 1 H) 3.24 (m, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 4.17 - 4.32 (m, 1 H) 4.91 (br. s, 1 H)
- 25 6.88 (s, 1 H) 7.34 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 13.94 (s, 1 H).

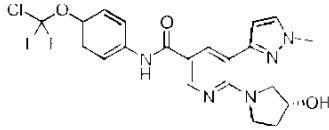
Örnek 27**(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 metil- 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid**



Başlıktaki bileşik **Aşama 2.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R)- 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil)- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il)nikotinamid (**Aşama 9.2**) ve 1- metil - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazol kullanılarak
5 hazırlanmış, beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.25$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.98$ dk, $m/z = 464.1$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 - 1.89 (m, 2 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.09 - 3.29 (m, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.87 (d, $J = 3.13$ Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.50 (dd, $J = 1.76, 0.98$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.88 (m, 2 H) 8.00 (d, $J = 2.35$ Hz, 1 H) 8.78 (dd, $J = 2.35, 1.17$ Hz, 1 H)
10 10.15 (s, 1 H).

Örnek 28

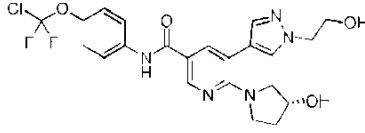
(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 metil- 1H- pirazol- 3- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik **Aşama 2.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R)- 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil)- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il)nikotinamid (**Aşama 9.2**) ve 1- metil - 3- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazol kullanılarak
15 hazırlanmış, beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.16$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.98$ dk, $m/z = 464$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64 - 1.90 (m, 2 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.06 - 3.26 (m, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 4.19 (br. s, 1 H) 4.87 (d, $J = 2.74$ Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H) 7.50 (dd, $J = 1.76, 0.98$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J = 2.74$ Hz, 1 H) 8.78 (dd, $J = 2.54, 0.98$ Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H).
20

Örnek 29

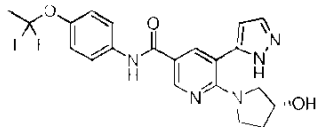
(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (1- (2- hidroksietil) - 1 H- pirazol- 4- il) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



2M Na₂CO₃ (0.375 mL, 0.75 mmol), (R) - 5- bromo- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (**Aşama 9.2**, 116 mg, 0.25 mmol) ve 1- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 2- iloksi) etil) - 4- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2- dioksaborolan- 2) il- 1H- pirazolün (161 mg, 0.5 mmol) DME (1.0 mL) içinde argon atmosferi altındaki bir çözeltisine eklenmiştir. PdCl₂(dppf) (9.15 mg, 0.013 mmol) ilave edilmiş ve RM karışımı 2 saat 100 °C'de karıştırılmıştır. RT'de soğutulduktan sonra RM, EtOAc içinde çözünmüş ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ham ürün, DCM (1.4 mL) içerisinde çözünmüş, 0 °C'ye soğutulmuş, daha sonra TFA (0.77 mL, 10 mmol) ile muamele edilmiş ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM, % 10 sulu Na₂CO₃ (15 mL) içine dökülmüş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve ham ürün, kirli beyaz bir toz verecek şekilde flaş kromatografisi (RediSep® Silis jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 10 MeOH) ile saflaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.33 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.88 dk, m/z = 494 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.67 - 1.88 (m, 2 H) 2.96 (d, J = 11.73 Hz, 0 H) 3.24 - 3.37 (m, 2 H) 3.41 - 3.53 (m, 1 H) 3.75 (q, J = 5.73 Hz, 2 H) 4.04 - 4.25 (m, 4 H) 4.81 (d, J = 3.52 Hz, 1 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 7.31 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 3 H) 7.93 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.65 (dd, J = 2.35, 0.78 Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H).

Örnek 30

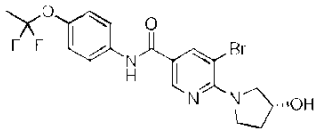
(S) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



K₃PO₄ (113 mg, 0.532 mmol), 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol (99 mg, 0.355 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (10.24 mg, 8.86 µm), (R) - 5- bromo- N- (4- (1,1- difloroetoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamidin (**Aşama 30.1** 80 mg, 0.177 mmol) toluen (1.5 mL) içindeki çözeltisine argon atmosferi altında eklenmiş ve RM 1 saat 110 °C'de karıştırılmıştır. RM, EtOAc

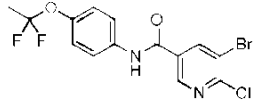
(20 mL) ile seyreltilmiş, doy. suluNaHCO₃ çözeltisi (20 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar tuzlu su çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ ile kurutulmuş ve çözücü ham bir ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün N- (4- (1,1- difloroetoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3-
5 hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahydro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (66 mg, 0.129 mmol) elde etmek üzere flaş kromatografisiyle (Silika jel kolonu, 12 g DCM / EtOH 97: 3 ila 95: 5) saflaştırılmış, ürün DCM (1.5 mL) içerisinde çözünmüş ve TFA (0.546 mL, 7.09 mmol) ile muamele edilmiş ve oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılmıştır. RM, EtOAc (20 mL) ile seyreltilmiş, doy. suluNaHCO₃ çözeltisi (25 mL)
10 ile muamele edilmiş ve EtOAc (20 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (20 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü HPLC (Koşul 10) ile saflaştırılan bir ham ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi, 0.5 g NaHCO₃ ile muamele edilmiş ve MeCN indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Sulu kalıntı,
15 başlıktaki ürünü beyaz bir katı olarak vermek üzere DCM ile ekstrakte edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 5.42 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.82 dk, m/z = 430.1 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.68 - 1.87 (m, 2 H) 1.93 (t, J = 13.67 Hz, 3 H) 2.94 (d, J = 11.71 Hz, 1 H) 3.15 - 3.33 (m, 2 H) 3.38 - 3.48 (m, 1 H) 4.19 (br. s, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (d, J = 9.37 Hz, 2 H) 7.65 - 7.83 (m, J = 9.37 Hz, 3 H) 8.03 (d, J = 2.34 Hz, 1 H)
20 8.73 (d, J = 2.34 Hz, 1 H).

Aşama 30.1: (R) - 5- Bromo- N- (4- (1,1- difloroetoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



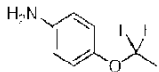
5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (1,1- difloroetoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 30.2**, 700 mg, 1.752 mmol), (R) - pirolidin- 3- ol (0.170 mL, 2.102 mmol) ve DIPEA (0.673 mL, 3.85 mmol) ve iPrOH'ın (2 mL) bir karışımı 1 saat 120 °C'de ısıtılmıştır. RM, EtOAc (80 mL) ile seyreltilmiş, sitrik asit % 10 (40 mL; ~pH4) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (2 x 40 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve kalıntı Et₂O ve n- hekzan ile yıkanmış ve kristaller
30 bej bir katı olarak başlıktaki ürünü vermek üzere kurutulmuştur. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.4 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.02 dk, m/z = 442.1/ 444.0 [M+H]⁺.

Aşama 30.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (1,1- difloroetoksi) fenil) nikotinamid



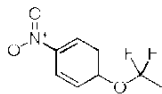
Oksalil klorür (653 µL, 7.46 mmol) azot atmosferi altında DCM (40 mL) içinde 5- bromo- 6- kloronikotinik asit (1.2 g, 4.97 mmol) ve DMF (20 µL, 0.258 mmol) karışımına
5 eklenmiş ve RM, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Çözücü buharlaştırılmış, kalıntı DCM (10 mL) içerisinde çözünmüş ve tekrar kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalıntı, THF (30 mL) içinde çözünmüş, DIPEA (1.737 mL, 9.95 mmol) ilave edilmiş ve RM, - 15 °C'ye kadar soğutulmuştur. THF (10 mL) içindeki 4- (1,1- difloroetoksi) anilin (**Aşama 30.3** 0.932 g, 5.22 mmol) 15 dakika içinde damla damla eklenmiş ve RM oda
10 sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiş, sitrik asit % 10 (60 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar doygun sulu Na₂CO₃ (50 mL) ve tuzlu su çözeltisi (2 x 50 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, n- heksan içinde süspanse edilen, süzülen ve başlıktaki ürünü bej renkli bir
15 katı olarak vermek üzere kurutulan ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 7.3 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.16 dk, m/z = 391/393 [M+H]⁺.

Aşama 30.3: 4- (1,1- Difloroetoksi) anilin



20 EtOH (100 mL) içindeki bir 1- (1,1- difloroetoksi) - 4- nitrobenzen (**Aşama 30.4** 2.95 g, 13.94 mmol) çözeltisi hidrojenlenmiştir (Raney Ni 1.0 g; 26.5 saat oda sıcaklığında). RM, Hyflo®'dan süzölmüş ve çözücü, ham başlık ürününü kahverengi bir yağ halinde vermek üzere, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 4.5 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.74 dk, m/z = 174.1 [M+H]⁺.

25 Aşama 30.4: 1- (1,1- Difloroetoksi) - 4- nitrobenzen

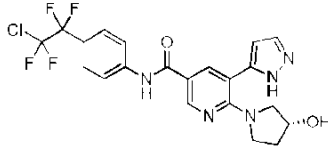


Plastik bir vial içindeki bir XeF₂ (4.92 g, 29.1 mmol) ve DCM (50 mL) karışımına 4- nitroasetofenon (2.45 g, 14.54 mmol) ve HF- piridin (10.11 mL, 116 mmol) ilave edilmiş

ve RM 20 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM, EtOAc (150 mL) ve doy. NaHCO₃'ün (250 mL) karıştırılan bir karışımına dikkatlice eklenmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (2 x 100 mL) ile yıkanmış, Na₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, sarı bir yağ olarak başlıktaki ürünü vermek üzere flaş kromatografisi (Silika jel kolonu, 40 g, n- hekzan / EtOAc (95: 5)) ile saflaştırılan ham bir ürün verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 6.9 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.05 min.

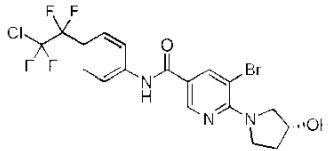
Örnek 31

(R) - N- (4- (2- Kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid



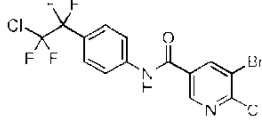
Başlıktaki bileşik, Örnek 8'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- N- (4 - (2- kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid (Aşama 31.1) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış, beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.89 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.98 dk, m/z = 484.1 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.65 - 1.89 (m, 2 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 4.77 - 4.93 (m, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H) 7.62 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.91 - 8.09 (m, 3 H) 8.64 - 8.81 (m, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 12.83 - 12.96 (m, 1 H).

Aşama 31.1: (R) - 5- Bromo- N- (4- (2- kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



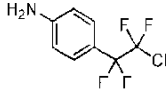
Başlıktaki bileşik, Aşama 8.1'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (2- kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) fenil) nikotinamid (Aşama 31.2) ve (R) - pirolidin- 3- ol kullanılarak hazırlanmış, beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.05 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.18 dk, m/z = 498 [M+H]⁺.

Aşama 31.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (4- (2- kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) fenil) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Aşama 9.3**'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloronikotinik asit ve 4- (2- kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil) anilin (**Aşama 31.3**) kullanılarak hazırlanmış, bej renkli kristal bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.77$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.31$ dk, $m/z = 444.8$ $[M+H]^+$.

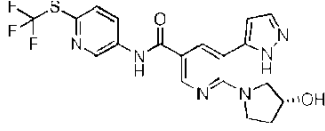
Aşama 31.3: 4- (2- Kloro- 1,1,2,2- tetrafloroetil)anilin



- 10 Ni(PPh₃)₄ (222 mg, 0.2 mmol), anilin (745 mg, 8 mmol) ve 1- kloro- 1,1,2,2- tetrafloro- 2- iyodoetanin (1049 mg, 4 mmol) bir MW vialinde argon atmosferi altındaki DMF (10 mL) içindeki bir karışımına ilave edilmiştir. Şişe kapatılmış ve RM iki gün 80 °C'de karıştırılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra, RM Et₂O içinde çözünmüş, % 10 NaHCO₃ ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış, MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü,
- 15 flaş kromatografi (RediSep® Silis jel kolonu, n- heptan / EtOAc, % 0 ila % 25 EtOAc) ve ayrıca ters faz kromatografisi (MPLC, Lichroprep® 15- 25 µm kolon, elüentler- su +% + 0.1 formik / MeCN +% + 0.1 formik asit, gradyan % 10 ila % 50 MeCN +% + 0.1 formik asit) ile saflaştırılan bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirilmiş ve MeCN düşük basınç
- 20 altında buharlaştırılarak bir sulu faz elde edilmiş, sulu faz NaHCO₃ ile nötralize edilmiş ve Et₂O ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar MgSO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak başlıktaki bileşik kırmızı bir yağ halinde elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.48$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.04$ dk, $m/z = 269$ $[M+H]^+$.

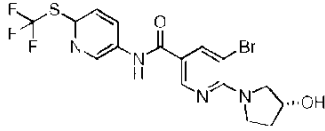
Örnek 32

6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (6 - ((triflorometil) tio) piridin- 3- il) nikotinamid



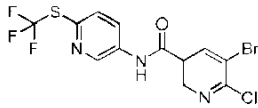
Başlıktaki bileşik, **Örnek 8**'de tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (6 - ((triflorometil) tiyo) piridin- 3- il) nikotinamid (**Aşama 18.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1H- pirazol kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 4.18$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 0.82$ dk, $m/z = 451.3$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.64 - 1.89 (m, 2 H) 2.94 (d, J = 11.73 Hz, 1 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.81 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.68 - 7.85 (m, 2 H) 8.02 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J = 8.60, 2.35 Hz, 1 H) 8.73 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.98 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 12.89 - 13.12 (m, 1 H).

Aşama 32.1: (R) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (6 - ((triflorometil) tiyo) piridin- 3- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Aşama 8.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloro- N- (6 - ((triflorometil) tiyo) piridin- 3- il) nikotinamid (**Aşama 32.2**) ve (R) - pirolidin- 3- ol kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 5.53$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.01$ dk, $m/z = 463.1$ $[M+H]^+$.

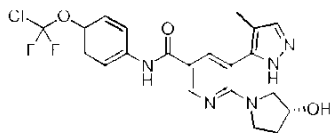
Aşama 32.2: 5- Bromo- 6- kloro- N- (6 - ((triflorometil) tiyo) piridin- 3- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Aşama 9.3**'de tarif edilene benzer bir şekilde 5- bromo- 6- kloronikotinik asit ve 6- (triflorometiltiyo) piridin- 3- amin kullanılarak hazırlanmış, kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) $t_R = 6.43$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.15$ dk, $m/z = 411.9$ $[M- H]^-$.

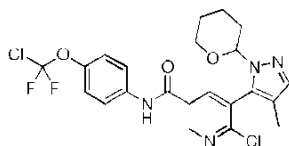
Örnek 33

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (4 metil- 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid



DIPEA (77 μ L, 0.44 mmol), bir 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il)- 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 33.1**, 99 mg, 0.2 mmol) ve (R) - pirolidin- 3- olün (20.9 mg, 0.24 mmol) bir vialdeki iPrOH (200 μ L) içerisindeki bir çözeltisine eklenmiş ve RM karışımı, 1.5 saat boyunca 140 °C'de karıştırılmıştır. RT'de soğutulduktan sonra RM, EtOAc içinde çözünmüş ve tuzlu su çözeltisi ile yıkanmış Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Kalıntı DCM (1.1 mL) içerisinde çözünmüş, 0 °C'ye soğutulmuş, daha sonra TFA (0.616 mL, 8 mmol) ile muamele edilmiş ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM, % 10 sulu Na₂CO₃ (10 mL) içine dökülmüş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilmiş ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş ve çözücü, bej renkli bir toz halinde başlık bileşiği verecek şekilde flaş kromatografi (RediSep® silika jel kolonu, DCM / MeOH % 2 ila % 10 MeOH) ile saflaştırılan bir kalıntıyı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.79 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.95 dk, m/z = 464 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.63 - 1.92 (m, 5 H) 2.81 - 2.96 (m, 1 H) 3.05 - 3.41 (m, 3 H) 4.17 (br. s, 1 H) 4.81 (br. s, 1 H) 7.30 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.79 - 8.02 (m, 3 H) 8.73 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 12.58 - 12.85 (m, 1 H).

Aşama 33.1: 6- Kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid

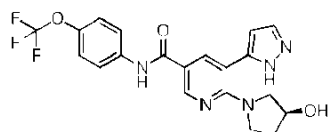


K₃PO₄ (191 mg, 0.9 mmol) ve Pd (PPh₃)₄ (17.33 mg, 0.015 mmol), 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- iyodonikotinamid (**Aşama 25.2** 138 mg, 0.3 mmol) ve 4- metil- 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il)- 1H- pirazolün (131 mg, 0.45 mmol) bir viyal içinde bir argon atmosferi altındaki toluen (1.5 mL) içinde bulunan bir çözeltisine eklenmiş, vial kapatılmış ve 110 °C'de 18 saat ısıtılmıştır. RM, 20 mL su içine dökülmüş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir.

Birleştirilmiş ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak bir kalıntı elde edilmiştir, bu kalıntı flaş kromatografisiyle (RediSep® Silika jel kolonu, n- heptan / EtOAc, % 5 ila % 50 EtOAc) saflaştırılmış ve n- heptandan kristallendirilerek başlıktaki bileşiği kirli beyaz bir toz olarak vermiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 6.8 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.26 dk, m/z = 495 [M- H]⁻.

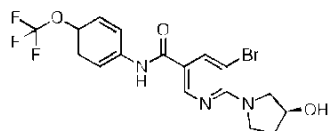
Örnek 34

(R) - 6- (3- Hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid



- Başlıktaki bileşik, **Örnek 8**'de tarif edilene benzer bir şekilde (S) - 5- bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 34.1**) ve 1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1,3,2- dioksaborolan- 2- il) - 1 H- pirazol kullanılarak hazırlanmış ve kirli beyaz bir toz elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 4.42 dk, HPLC Chiral (CHIRALPAK® AD- H, 250 x 4.6 mm, eluent: EtOH / MeCN (98:2), 0.5 mL/min, UV 210 nm) t_R = 28.27 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.91 dk, m/z = 434.2 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.63 - 1.88 (m, 2 H) 2.92 (d, J = 11.73 Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 3.34 - 3.47 (m, 1 H) 4.18 (br. s, 1 H) 4.80 (d, J = 3.13 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.75 - 7.89 (m, 3 H) 8.00 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 12.85 - 13.12 (m, 1 H).

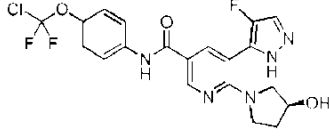
- Aşama 34.1: (S) - 5- Bromo- 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid**



- Başlıktaki bileşik, 5- bromo- 6- kloro- N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.3**) ve (R) pirolidin- 3- ol kullanılarak **Aşama 8.1**'de tarif edilene benzer bir şekilde hazırlanmış ve kirli beyaz renkli kristal bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 4) t_R = 5.83 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.06 dk, m/z = 446.1 [M+H]⁺.

Örnek 35

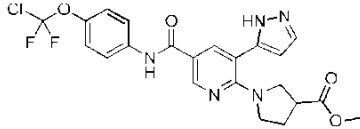
(S) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) nikotinamid



Başlıktaki bileşik, **Örnek 5'**de tarif edilene benzer bir şekilde 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (4- floro- 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 25.1**) ve (S) - pirolidinol kullanılarak hazırlanmış, beyaz bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 5) t_R = 5.69 dk, HPLC Kiral (CHIRALCEL® OD- H, 250 x 4.6 mm, elüent: n- heptan / EtOH / MeOH (85: 10: 5), 1 mL / dakika, UV 210 nm) t_R = 12.62 dk, UPLC- MS (Koşul 6) t_R = 0.97 dk, m/z = 468.2 $[M + H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 3.02 (d, J = 11.34 Hz, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 4.23 (br. s, 1 H) 4.89 (br. s, 1 H) 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 2 H) 7.76 - 7.98 (m, J = 9.00 Hz, 3 H) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.79 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.20 (br. s, 1 H) 12.99 (br. s, 1 H).

Örnek 36

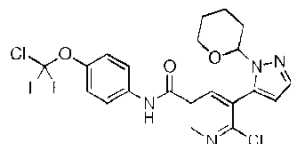
Metil 1- (5 - ((4- (klorodiflorometoksi) fenil) karbamoil) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) piridin- 2- il) pirolidin- 3- karboksilat



DIPEA (181 μ L, 1.035 mmol), 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 36.1**, 100 mg, 0.207 mmol), metil- 3- pirolidin karboksilat hidroklorür (44.5 mg, 0.269 mmol) ve iPrOH'ın (414 μ L) argon geçirilmiş bir MW vialindeki çözeltisine eklenmiş, vial kapatılmış ve 24 saat 130 $^{\circ}$ C'de karıştırılmıştır. RM, EtOAc ile seyreltilmiş, tuzlu su çözeltisi ile muamele edilmiş ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve çözücü ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün flaş kromatografisiyle (Silis jel kolonu, n- heptan / EtOAc % 40 ila % 100 EtOAc) ve ardından preparatif TLC (Silika jel, elüent EtOAc) ile saflaştırılmıştır. 1,4- dioksandan ilave liyofilizasyon, beyaz bir katı olarak başlıktaki bileşiği vermiştir. UPLC- MS (Koşul 6) t_R = 1.09 dk, m/z = 492.1 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 3.06 - 3.20 (m, 1 H) 3.23 - 3.48 (m, 4 H) 3.61 (s, 3 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.78 Hz, 2 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.89 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 8.03 - 8.13 (m, 1 H) 8.70 - 8.83 (m, 1 H) 10.26 (s, 1 H).

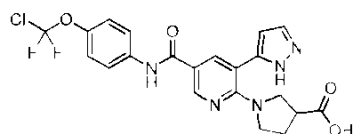
5 **Aşama 36.1: 6- Kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1H- pirazol- 5- il) nikotinamid**



1- (Tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- boronik asit pinakol ester (9.45 g, 34.0 mmol), Na_2CO_3 (39.2 mL, 78 mmol) ve $PdCl_2(dppf)$ (0.956 g, 1.307 mmol), DME (160 mL) içindeki 6- kloro- N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 5- iyodo nikotinamide (**Aşama 25.2** 12 g, 26.1 mmol) eklenmiştir. Karışımdan 3 kez argon ile geçirilmiş / temizlenmiş ve 22 saat 80 °C'de karıştırılmıştır. RM, EtOAc (350 mL) ile seyreltilmiş, su (4 x 150 mL) ile yıkanmış ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, başlıktaki ürünü beyaz bir katı olarak verece şekilde flaş kromatografisi (Silika jel kolonu, 850 g, EtOAc / n- heksan (1: 2)) ile saflaştırılan ve iPr_2O / EtOAc'den kristalize edilen ham ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) t_R = 7.52 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 1.22 dk, m/z = 483/485 $[M+H]^+$.

Örnek 37

20 **1- (5 - ((4- (Klorodiflorometoksi) fenil) karbamoil) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) piridin- 2- il) pirolidin- 3- karboksilik asit**



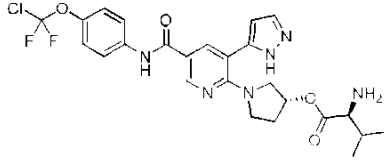
Sulu 1 M LiOH (0.199 mL, 0.199 mmol), metil 1- (5 - ((4- (klorodiflorometoksi) fenil) karbamoil) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) piridin- 2- il) pirolidin- 3- karboksilatın (**Örnek 36**, 24.5 mg, 0.05 mmol) MeOH (0.5 mL) / THF (1 mL) içindeki çözeltisine ilave edilmiş ve RM 1 saat 20 dakika oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM, 1 M HCl (4 eşd.) ile muamele edilmiş ve organik çözücüler, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Sulu faz iki kez EtOAc ile ekstrakte edilmiş ve birleştirilen ekstraktlar tuzlu su ile

yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü düşük basınç altında 0.5 mL'lik bir hacme konsantre edilmiştir. n- Heptan eklenmiş ve ürün süzölmüş, n- heptan ile yıkanmış ve bej bir katı olarak başlıktaki bileşiği verecek şekilde kurutulmuştur. UPLC-MS (Koşul 6) t_R = 0.96 dk, m/z = 478.3 [M+H]⁺; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm

5 1.86 - 2.12 (m, 2 H) 2.90 - 3.09 (m, 1 H) 3.17 - 3.54 (m, 4 H) 6.41 (d, J = 2.08 Hz, 1 H) 7.34 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.66 - 7.83 (m, 1 H) 7.88 (d, J = 9.17 Hz, 2 H) 8.06 (d, J = 2.44 Hz, 1 H) 8.70 - 8.84 (m, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 12.90 (br. s, 1 H).

Örnek 38

(S) - (R) - 1- (5- ((4- (Klorodiflorometoksi) fenil) karbamoil) - 3- (1 H- pirazol- 5- il) piridin- 2- il) pirolidin- 3- il 2- amino - 3- metil



Boc- L- Valin (726 mg, 3.34 mmol) ve DMAP (102 mg, 0.836 mmol), (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Örnek 9 800 mg, 1.672 mmol) DCM (20 mL) içindeki bir karışımına

15 eklenmiş ve süspansiyon 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Daha sonra N, N'- diizopropil karbodiimid (0.521 mL, 3.34 mmol) eklenmiş ve meydana gelen çözelti, oda sıcaklığında 19 saat karıştırılmıştır. RM, EtOAc (150 mL) ile seyreltilmiş, sulu doy. NaHCO₃ çözeltisi (50 mL) ve tuzlu su çözeltisi (2 x 50 mL) ile yıkanmış ve EtOAc ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur

20 ve çözücü, EtOAc (5 mL) içinde süspansiyon haline getirilen, oda sıcaklığında karıştırılan, süzölen ve 10 mL EtOAc ile yıkanan bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Süzöntü, indirgenmiş basınç altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve oluşan ara ürün, DCM (15 mL) içerisinde çözünmüş, TFA (4.09 mL, 53.0 mmol) ile muamele edilmiş ve oda sıcaklığında 92 saat karıştırılmıştır. Çözücü,

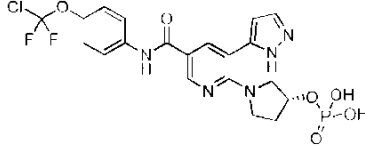
25 indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı EtOAc (40 mL) içerisinde çözünmüş, sulu doy. NaHCO₃ çözeltisi (50 mL) ve su (2 x 50 mL) ile yıkanmış, Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, MeOH (20 mL) içerisinde çözünen ve Si- Thiol (Biotage 1.3 mmol / g, 1 g) ile muamele edilen bir tortu verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Silika jel (5 g) karışıma ilave edilmiş, çözücü

30 indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmış ve kalıntı flaş kromatografisiyle (RediSep®

Silika jel kolonu, 120 g, DCM / MeOH 95: 5) ve ardından preparatif SFC (DEAP kolonu; 15 dakika içinde % 25 izokratik) ile saflaştırılmıştır. Saf ürün içeren fraksiyonlar birleştirilmiş ve çözücü, sıcak MeOH (4 mL) içerisinde çözünen ve bir PTFE 0.45 µm filtreden geçirilen bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Süzülen madde 5 dakika süreyle sonike edilmiş ve elde edilen beyaz renkli süspansiyon, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmış, süzölmüş, MeOH (1 mL) ile yıkanmış ve beyaz bir katı halinde başlıktaki ürünü verecek şekilde kurutulmuştur. HPLC (Koşul 5) t_R = 5.41 dk, UPLC- MS (Koşul 3) t_R = 0.86 dk, m/z = 549.2 $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77 (d, J = 6.65 Hz, 3 H) 0.81 (d, J = 6.65 Hz, 3 H) 1.51 - 1.64 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 1.98 - 2.12 (m, 1 H) 3.02 (d, J = 5.08 Hz, 1 H) 3.15 (d, J = 12.90 Hz, 1 H) 3.30 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 1 H) 5.13 - 5.25 (m, 1 H) 6.39 (br. s, 1 H) 7.31 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.76 - 7.91 (m, 3 H) 8.05 (s, 1 H) 8.73 (br. s, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.94 (br. s, 1 H).

Örnek 39

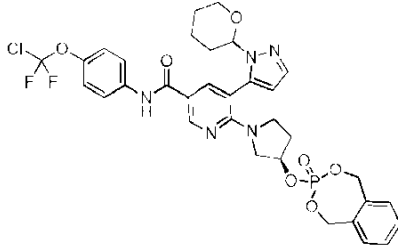
(R) - 1- (5 - ((4- (Klorodiflorometoksi) fenil) karbamoil) - 3- (1H- pirazol- 5- il) piridin- 2- il) pirolidin- 3- il dihidrojen fosfat



TFA (1.227 mL, 15.93 mmol), N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3 - ((3- oksido- 1,5- dihidrobenzo [e] [1,3,2]dioksafosfepin- 3- il) oksi) pirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (**Aşama 39.1** 620 mg, 0.797 mmol) DCM (10 mL) içindeki çözeltisine ilave edilmiş ve RM oda sıcaklığında 20 saat karıştırılmıştır. İlave TFA (500 µL) eklenmiş ve RM 4 saat daha oda sıcaklığında karıştırılmıştır. RM, EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiş, doy. sulu Na_2CO_3 (70 mL) ile muamele edilmiş ve EtOAc (50 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, tuzlu su çözeltisi (50 mL) ile yıkanmış, Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve çözücü flaş kromatografisi ile saflaştırılan bir kalıntı verecek şekilde indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır (Silika jel kolonu, 12 g DCM / EtOH, 9: 1 ila 4: 6). Ara madde MeOH / THF (10 mL 1:1) içerisinde çözünmüş ve hidrojenlenmiştir (60 mg Pd / C% 5, 0.1 bar, 22- 25 °C, 6.5 saat). RM, Hyflo®'dan süzölmüş ve çözücü, indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. Kalıntı, MeOH / THF içerisinde çözünmüş ve bir PL- Thiol MP SPE

kartuşu (StratoSpheres TM) ile işlenmiştir. Reçine süzölmüş ve çözücü başlıktaki ürünü vermek üzere indirgenmiş basınç altında buharlaştırılmıştır. HPLC (Koşul 5) $t_R = 5.50$ dk, UPLC- MS (Koşul 6) $t_R = 0.76$ dk, $m/z = 530.2$ $[M+H]^+$; ¹H- NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ ppm 1.88 - 2.08 (m, 2 H) 3.12 - 3.48 (m, 4 H) 4.73 (br. s, 1 H) 6.37 - 6.44 (m, 1
H) 7.33 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.87 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.04 - 8.08 (m, 1
H) 8.73 - 8.78 (m, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

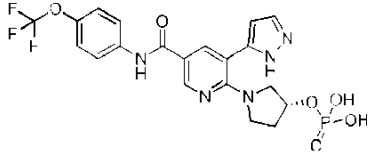
**Aşama 39.1: N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6 - ((R) - 3 - ((3- oksido- 1,5-
dihidrobenzo [e] [1,3,2] dioksafosfepin- 3- il) oksi) pirolidin- 1- il) - 5- (1-
(tetrahidro- 2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid**



N, N- dietil- 1, 5- dihidrobenzo [e] [1,3,2] dioksafosfepin- 3- amin (355 mg, 1.483 mmol),
N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil)- 6 - ((R) - 3- hidroksi pirolidin- 1- il) - 5- (1- (tetrahidro-
2H- piran- 2- il) - 1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid (**Aşama 9.1**, 200mg, 0.371 mmol) ve
tetrazolün bir vialdeki MeCN (8.240 mL, 3.71 mmol) içindeki bir karışımına eklenmiş
ve RM oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. RM, 5 °C'ye kadar soğutulmuş, TEA
(0.775 mL, 5.56 mmol) ve sulu H₂O₂ (0.379 mL, 3.71 mmol) ile muamele edilmiş ve 0
°C'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 3 saat karıştırılmıştır. RM,%
10'luk Na₂S₂O₃'ün (20 mL) bir çözeltisi ile söndürülmüş ve EtOAc ile ekstrakte
edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar, su (20 mL) ve tuzlu su çözeltisi (15 mL) ile yıkanmış,
Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve çözücü, ham ürünü vermek üzere indirgenmiş
basınç altında buharlaştırılmış, ham ürün flaş kromatografisiyle (Silika jel kolonu, 12 g
DCM / MeOH, 98: 2'den 9: 1'e kadar) saflaştırılarak başlıktaki ürünü beyaz bir köpük
olarak vermiştir. HPLC (Koşul 5) $t_R = 7.3$ dk, UPLC- MS (Koşul 3) $t_R = 1.18$ dk, $m/z =$
716.3 $[M+H]^+$.

Örnek 40

**(R) - 1- (3- (1 H- Pirazol- 5- il) - 5 - ((4- (triflorometoksi) fenil) karbamoil) piridin- 2-
il) pirolidin- 3- il dihidrojen fosfat**



Başlıktaki bileşik, **Örnek 39**'da tarif edilene benzer bir şekilde (R) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 3- il) - N- (4- (triflorometoksi) fenil) nikotinamid (**Aşama 2.1**) ve N, N- dietil- 1, 5- dihidrobenzo [e] [1, 3,2] dioksafosfepin- 3- amin kullanılarak hazırlanmış ve bej bir katı elde edilmiştir. HPLC (Koşul 5) $t_R = 5.3$ dk, UPLC- MS (Koşul 6) $t_R = 0.75$ min - $m/z = 514.4$ $[M+H]^+$; ^1H - NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.88 - 2.07 (m, 2 H) 3.21 - 3.49 (m, 4 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 6.41 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 8.68 Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.06 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.75 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H).

10 **Örnek 41**

Katı dispersiyon formülasyonu

Çözünürlükleri arttırmanın biyoyararlanım ve / veya geçirgenlik açısından faydalı olduğu buluş bileşikleri için bir katı dispersiyon formülasyonu hazırlanabilir.

Katı dispersiyon formülasyonu, PVP VA64 ve Pharmacoat 603'ten seçilen ekspiyanlarla birlikte (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamid'in amorf bir dispersiyonu kullanılarak hazırlanmıştır (Örnek 9, bakınız Şekil 1) İlk olarak (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Örnek 9, 2.5 gram) PVP VA 64 (3.75 gram) ve Pharmacoat 603 (3.75 gram) ile karıştırılmasıyla spray kurutma için bir çözelti hazırlanmıştır. Partikül ve bulanıklık içermeyen berrak bir çözelti elde edilecek şekilde tüm bileşenler çözünene kadar 50/50 metilen klorür / etanol karışımı ilave edilmiştir (~200 mL). Alternatif olarak, 50/50 metilen klorür / etanol karışımı bir aseton / etanol / su (5: 4: 1) karışımı ile süstitüe edilebilir. Püskürtmeli kurutma, 5.5 g (% 55) verim sağlamak üzere, 70 °C'lik bir giriş sıcaklığı, % 85'lik aspirasyon, 50 mm Hg'de azot akışı, % 15'lik pompa ve nozul temizleyicinin sıfır olduğu bir Büchi B290 Mini- spray kurutucu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen püskürtülerek kurutulmuş katı madde dispersiyonu % 23.6 (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamid (Örnek 9) ilaç yükü, % 37.5 PVP VA64 ve % 37.5 Pharmacoat 603 içermektedir. Dispersiyon, 117 °C de gerinde bir camı geçiş sıcaklığı ile amorf idi (T_g)

ve termogravimetrik analiz (TGA) ile belirlendiği üzere yaklaşık % 1.4 su içermektedir. Bu katı dispersiyonun pH 1'de çözünmesi ve ardından 30 dakika sonra pH 6.8'e geçmesi asidik pH altında tam çözünmeyi göstermiştir. Dispersiyon, pH nötr pH'a zorlandığında da tamamen çözünmüş olarak kalır.

- 5 Dispersiyon, oda sıcaklığında 12 saat boyunca 3 mg / mL'lik (ilaç olarak) bir konsantrasyonda fosfat tamponlu tuzlu su çözeltisi (PBS) içinde süspanse edilmiştir. Kristallenmeye rastlanmamıştır, parçacık boyutu D (0.9; parçacıkların% 90'ının parçacık çapı bu sayının altındadır), çok homojen ve dar parçacık boyutu dağılımı ile 14.134 olmuştur. İlaç süspansiyondan kristallenmemiş ve hiçbir kimyasal bozulma
- 10 kaydedilmemiştir (UPLC ile değerlendirildiği üzere). Süspansiyon, süspansiyonun T0 saflığı ve ilacın kendisiyle eşleşen,% 99.4'lük bir kimyasal saflığa sahip olmuştur.

(R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (**Örnek 9**) katı dispersiyon formülasyonunun arttırılmış özellikleri aşağıdaki farmakokinetik parametreler tablosu ile gösterilebilir.

Formülasyon türü	Katı Dispersiyon	Süspansiyon
Doz [mg / kg]	60	60
AUC [mM * sa] (SD)	671.9	102.9
C _{maks} [nM] (SD)	47127	7314
BAV * [%] (SD)	179.1	27.4
T _{maks} [sa] (SD)	2.00	3.3
Uygulama Hacmi [ml / kg]	5	5
Maruz kalma derecesi / C _{maks}	14.2	14.1

60 mpk'lik bir dozda (R) - N- (4- (Klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - 5- (1H- pirazol- 5- il) nikotinamidin (Ornek 9) katı dispersiyon formülasyonu, kristal süspansiyondan 6.5 kat daha fazla maruz kalmıştır (671.9 µM'ye karşılık 102.9 µM).

Analizler

- 5 Burada tarif edilen buluşun bileşiklerinin faydası, aşağıdaki analizlerde test edilerek kanıtlanabilir. Buluşun bileşikleri, aşağıda tarif edilen biyokimyasal analizlerde ABL1 aktivitesini ve hücresel analizlerde BCR- ABL1 aktivitesini inhibe etme kabiliyetleri açısından değerlendirilmiştir. Buluşun bileşikleri ilave testlere tabi tutulmuş ve in vivo olarak bir KCL-22 xenograft modelinin kullanılmasıyla etkili olduğu gösterilmiştir.

Biyokimyasal Analizler

- Protein kinazın ifadesi ve saflaştırılması - İnsan ABL'nin ifadesi ve saflaştırılması, standart ifade saflaştırma prosedürleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ABL64- 515 proteini üretilmiş ve in vitro kinaz deneylerinde kullanılmıştır. Protein, ikili ifade vektörün pCDF Duet- 1 (Novagen) kullanılarak, ABL1 (1a izoformu, bir N- uçlu His6- etiketinin ardından bir PreScission proteaz bölünme bölgesi) ve insan protein tirozin fosfataz- 1B (1- 283 kalıntıları, etiketlenmemiş) için DNA fragmanları taşıyan bir ortak ifade vektörü ile üretilmiştir. His- ABL E. coli BL21'de (DE3) ifade edilmiş ve ABL proteinleri, bir Ni- NTA kolonu (Qiagen) üzerinde Ni- afiniteyle izole edilmiştir. His- etiketi, PreScission proteazı (GE Healthcare) ile çıkarılmış ve fosforilanmamış ABL, ayrıca bir Mono Q HR 10/10 (GE Healthcare, mono- fosforillenmiş ABL, toplam ABL proteininin yaklaşık % 10- 20'si) ve HiLoad 16/60 Superdex 200 boyut dışlama kolonu (GE Healthcare) üzerinden saflaştırılmıştır. Fosforile edilmemiş ABL64- 515 proteinleri kütle spektroskopik analizi ile analiz edilmiş ve sıvı bölüntüler halinde hızlıca dondurulmuş ve - 80 °C'de saklanmıştır. SRC (amino asitler 83- 535 veya Src83- 535), (GBCowan- Jacob, G. Fendrich, P. W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz, T. Meyer, c- Src crystal structure provides insights into c- Src activation. Structure 13 (2005) 861- 871) belgelerinde açıklandığı gibi ifade edilmiş ve saflaştırılmıştır.

Radyo ABL1 (64- 515) analizi

- ABL kinaz aktivitesinin belirlenmesi için, radyometrik filtreleme bağlanma analizi kullanılmıştır. Analiz, 10 µL ATP (20 µL ATP, 0.1 µCi [γ- 33P] - ATP) ile önceden seyreltilmiş 10 µL bileşiğin, 20 mM Tris / HCl pH 7.5, 1 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 0.01 mM Na₃VO₄, 50 mM NaCl içinde fosfo- alıcı peptid poli [Ala6Glu2LysHBr5Tyr1] =

poliAEKY) ile karıştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonu başlatmak için 10 µL enzim (5 nM ila 20 nM arasında) eklenmiştir. Enzimin bileşikler ile önceden inkübasyonu (belirtildiğinde), enzim, substrat karışımının (ATP ve / veya peptit substratı) ilavesinden önce bileşiklere maruz bırakılarak gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında 15 dakika sonra, reaksiyon, 50 µL 125 mM EDTA ilavesiyle durdurulmuş ve peptid- bağlı 33P, üreticinin talimatlarına göre hazırlanan filtre plakaları (PVDF veya MAIP; Millipore, Volketswil, İsviçre) üzerinden ayrılmıştır. Filtre plakaları% 0.5 H₃PO₄ ile 3 kez yıkanmış, daha sonra her bir göz için 30 µL sintilasyon kokteyli (Microscint, Perkin Elmer) ilave edildikten sonra bir TopCount NXT sintilasyon sayacında (Perkin Elmer) analiz edilmiştir. Sonuçlar IC₅₀ değerleri olarak ifade edilmiştir. K_mATP değerleri, artan ATP konsantrasyonları ile ABL kinazın analiz edilmesi ve eksojen akseptör protein substratının (poli- AEKY) sabit bir konsantrasyonda tutulmasıyla (yaklaşık 2 kat K_m'de) belirlenmiştir ve tersi de doğrudur. K_m ve V_{maks}Eadie- Hofstee'ye göre (D. Fabbro, G. Fendrich, V. Guez, T. Meyer, P. Furet, J. Mestan, JDGriffin, PWManley, SWCowan- Jacob, Targeted therapy with imatinib: An exception or a rule?Handbook of Experimental Pharmacology 167, Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates (2005) 361- 389) belgelerinde tarif edildiği gibi hesaplanmıştır. Veriler V'ye karşı V / S olarak grafiğe geçirilmiştir, burada V belirli bir substrat (S) konsantrasyonundaki reaksiyonun hızıdır ve doğrusal regresyon analizi kullanılarak düz bir çizgiye oturtulmuştur, burada çizginin eğimi - K_m'ye karşılık gelir ve Y- kesişmesi V_{maks}'u temsil eder.

Kaliper ABL1 (64- 515) analizi

Bütün analizler 384 kuyucuklu mikrotitre plakalarında gerçekleştirilmiştir. Her bir deney plakası, 40 test bileşiği için 8 noktalı seri seyreltmelerin yanı sıra referans bileşiği olarak dört 8- noktalı seri seyreltme, artı 16 yüksek ve 16 düşük kontrol içerir. Sıvı taşıma ve inkübasyon adımları, Innovadyne Nanodrop Express ile donatılmış bir Thermo CatX iş istasyonunda yapılmıştır. Pipetleme adımları arasında, uçlar, yıkama tamponu kullanılarak yıkama çevrimlerinde temizlenmiştir.

Analiz plakaları,% 90 DMSO içerisinde kuyucuk başına 50 nL bileşik çözeltisi ilavesiyle hazırlanmıştır. Kinaz reaksiyonları, kuyucuk başına 4.5 µL peptit / ATP çözeltisi (50 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT,% 0.02 BSA,% 0.6 DMSO, 10 mM beta- gliserofosfat ve 10 µL sodyum ortovanadat, 20 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 4 µL ATP, 4 µL peptit (FITC- Ahx- EAIYAAPFAKKK- NH₂)) ve kuyucuk başına 4.5 µL enzim çözeltisi (50 mM

HEPES, pH 7.5, 1 mM DTT,% 0.02 BSA,% 0.6 DMSO, 10 mM beta- gliserofosfat ve 10 µL sodyum ortovanadat, 20 mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 3.5 nM ABL (ABL (64- 515), E. coli)) ilavesiyle başlatılmıştır. Kinaz reaksiyonları, 60 dk 30 °C'de inkübe edilmiş ve daha sonra her bir durdurma çözeltisi (100 mM HEPES pH 7.5,% 5 DMSO,% 0.1 Kaliper kaplama reaktifi, 10 mM EDTA ve% 0.015 Brij35) ilavesiyle sonlandırılmıştır. Sonlandırılmış kinaz reaksiyonlarına sahip plakalar, okuma için Kaliper LC3000 iş istasyonlarına aktarılmıştır. Fosforlanmış ve fosforlanmamış peptitler, Kaliper mikroakışkan hareketlilik kaydırma teknolojisi kullanılarak ayrılmıştır. Kısaca, sonlandırılmış kinaz reaksiyonlarından örnekler çipe uygulanmıştır. Analitler, çip boyunca sabit tampon akışıyla taşınmış ve substrat peptidinin migrasyonu, etiketinin flüoresans sinyali ile izlenmiştir. Fosforlanmış peptit (ürün) ve fosforlanmamış peptit (substrat) bir elektrik alanında yük / kütle oranı ile ayrılır. Kinaz aktiviteleri, oluşan fosfo-peptidin miktarlarından hesaplanmıştır. Doğrusal olmayan regresyon analizi ile farklı bileşik konsantrasyonlarında inhibisyon değerlerinden yüzde IC50 değerleri belirlenmiştir.

Bileşik seyreltmelerinin hazırlanması: Test bileşikler DMSO (10 mM) içinde çözünmüş ve benzersiz bir 2D matrisi taşıyan 1.4 mL düz tabanlı veya V- şekilli Matris tüplerine aktarılmıştır. Stok çözeltileri, hemen kullanılmadığında + 2 °C'de saklanmıştır. Test prosedürü için, vialler, bir sonraki çalışma adımlarını yönlendiren bir çalışma kağıdının üretildiği bir tarayıcı tarafından çözündürülmüş ve tanımlanmıştır.

Bileşik seyreltmeleri 96 kuyucuklu plakalarda yapılmıştır. Bu format, 4 referans bileşiği içeren 8 konsantrasyonda (tek nokta) maksimum 40 ayrı test bileşiğinin analizini sağlamıştır. Seyreltme protokolü, "ön seyreltme plakaları", "ana plakalar" ve "deney plakaları" nın üretimini içermiştir.

Ön seyreltme plakaları: Polipropilen 96- kuyucuklu plakalar ön seyreltme plakaları olarak kullanılmıştır. A1- A10 plaka pozisyonları, A11'deki bir standart bileşik ve A12'de bir DMSO kontrolü olmak üzere her biri 10 test bileşiği içeren toplam 4 ön seyreltme plakası hazırlanmıştır. Tüm seyreltme adımları bir HamiltonSTAR robotunda yapılmıştır.

Ana plakalar - standart bileşik ve 4 "ön seyreltme plakası" kontrolleri dahil olmak üzere 30 µL tek tek bileşik seyreltmeleri aşağıdaki konsantrasyonları içeren bir 384 "ana plaka" içine aktarılmıştır: sırasıyla % 90 DMSO'da 1'810, 362, 72.5, 54.6, 14.5, 2.9, 0.58 ve 0.12 µM.

Analiz plakaları: Daha sonra aynı "deney plakaları", "ana plakaların" her birinin bileşik seyreltmelerinin bir HummingBird 384 kanallı dağıtıcı vasıtasıyla 384 kuyucuklu "deney plakaları" içine pipetlenmesiyle hazırlanmıştır. Bu plakalar, doğrudan 9.05 μ L'lik bir hacimde gerçekleştirilen analiz için doğrudan kullanılmıştır. Bu, 10, 2.0, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064 ve 0.000128 μ M'lik bir nihai bileşik konsantrasyonuna ve deneyde % 0.5'lik bir nihai DMSO konsantrasyonuna yol açmıştır.

Hücresel Analizler

Buluşun bileşiklerinin, hücresel analizlerde BCR- ABL1 aktivitesini inhibe etme kabiliyetini değerlendirmek için, bileşikler, BCR- ABL1 ifadesine bağlı olmayan hücrelere göre BCR- ABL1 ifadesine bağlı hücrelerin proliferasyonunu selektif olarak inhibe etme kabiliyetleri açısından değerlendirilmiştir.

Kemik iliği kaynaklı hücre dizisi Ba / F3 uygun hücre çizgisi modellerini oluşturmak için kullanılmıştır. Ba / F3 hücreleri Alman Mikroorganizmalar ve Hücre Kültürleri Koleksiyonu'ndan (DSMZ, Braunschweig ve DSMZ No. ACC 300) elde edilmiştir. Parental Ba / F3 hücreleri büyüme ve sağ kalım için IL3'e bağlıdır ve büyüme ve sağ kalım için BCR- ABL1 aktivitesine bağlı olmayan referans hücre çizgisi olarak kullanılmıştır. Bu hücreler Ba / F3- WT olarak adlandırılır.

Büyüme ve sağ kalım için BCR- ABL1 ifadesine bağlı Ba / F3 hücreleri üretmek için, Ba / F3 hücreleri, bir p210 BCR- ABL1 ifade kasetini içeren bir MSCV bazlı retroviral vektör ile retroviral transdüksiyon kullanılarak BCR- ABL1'i ifade edecek şekilde tasarlanmıştır. IL- 3'ün yokluğunda büyürken, hücrelerin çoğalması BCR- ABL1'in ifadesine bağlıdır. (Daley, G. Q. and Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia- specific p210 BCR- ABL1 protein. PNAS 1988;85:9312- 9316). Hücreler Ba/F3- BCR- ABL- WT olarak adlandırılır. Benzer bir yaklaşım, treonin 315'in izolösün ile değiştirildiği bir BCR- ABL1 varyantına bağlı olan Ba / F3 hücrelerini üretmek için kullanılmıştır. Bu hücreler Ba / F3- BCR- ABL- T315I olarak adlandırılır.

Ba / F3- WT hücreleri, L- glutamin, HEPES (Lonza), % 10 FBS (Gibco) ve 5ng / ml IL- 3 (Calbiochem) içeren RPMI1640 ortamında muhafaza edilmiştir. Ba / F3- BCR- ABL1- WT hücreleri ve Ba / F3- BCR- ABL1- T315I hücreleri, L- glutamin, HEPES (Lonza) ve % 10 FBS (Gibco) içeren RPMI1640 ortamında insanlaştırılmıştır.

Proliferasyon analizi

Her hücre hattı için, hücre yoğunluğu, 50 000 hücre / mL'ye ayarlandı ve 384 kuyucuklu bir deney plakasına kuyucuk başına 50 µL (2500 hücre) eklenmiştir.

Test bileşikleri, 10 mM'lik bir konsantrasyonda DMSO içinde yeniden süspanse edilmiştir. Her bir bileşiğin DMSO ile seri olarak üç kez seyreltilmesi, Janus Sıvı Dispenseri (PerkinElmer) kullanılarak 384 kuyucuklu plakalarda gerçekleştirilmiştir. Bileşik, bir ATS- 100'den (EDC) Akustik gönderim yoluyla 50 µL hacimde 2500 hücre içeren deney plakalarına iletilmiştir. Ba / F3- BCR- ABL1- WT hücre deneyleri için, her bir bileşik seyreltmesinden 2 nL, 0.4 µM, 0.13 µM, 0.044 µM, 0.015 µM, 0.005 µM, 0.001 µM, 0.00033 µM, 0.00011 µM, 0.000037 µM, 0.000012 µM nihai deney konsantrasyonları için analiz plakasına aktarılmıştır. Ba / F3- WT ve Ba / F3- BCR- ABL1- T315I hücre analizleri için, her bir bileşik seyreltmesinden 50 nL, 10 µM, 3.33 µM, 1.11 µM, 0.37 µM, 0.12 µM, 0.041 µM, 0.014 µM, 0.0046 µM, 0.0015 µM, 0.00051 µM nihai deney konsantrasyonları için analiz plakasına aktarılmıştır.

Hücreler, 48 saat boyunca % 5 karbon dioksit ile nemlendirilmiş bir ortamda 37 °C'de inkübe edilmiştir. Britelite plus çözeltisi (Perkin Elmer), üreticinin talimatlarına göre hazırlanmış ve deney plakasının her bir çukuruna 25 µL eklenmiştir. Plakalar 3- 5 dakika inkübe edilmiş ve lüminesans bir EnVision Multimode plaka okuyucuda (Perkin Elmer) tespit edilmiştir. Lüminesans derecesi, her bir kuyucuktaki hücre sayısı ile ilişkilidir. Her bir inhibitör konsantrasyonunun etkisi bu nedenle hesaplanabilir ve IC₅₀ değerleri oluşturulur.

Buluşun bileşikleri bir radyometrik filtre bağlayıcısında (Radyo) Abl kinaz aktivitesinin inhibisyonu için 0.1 nM ila 12 nM aralığında IC₅₀ değerleri sergilerler. Bir mikroakışkan hareketlilik kayması analizi (Kaliper) için, IC₅₀ değerleri 0.1 nM ila 10 nM aralığında bulunabilir. Ba / F3- BCR- ABL- WT ve T315I hücresel proliferasyon analizi için, GI₅₀ değerleri sırasıyla 0.8 nM ila 110 nM ve 13 nM ila 4.2µM aralığında bulunabilir.

Biyokimyasal Veri Tablosu

Örnek	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]	Örnek	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]
1	< 0,003	0,0022	21	0,001	0,0013
2	0,004	0,001	22	0,006	0,00064
3	0,004	0,0007	23	0,007	0,0005
4	0,0034	0,0013	24	0,005	0,0004
5	0,007	0,0012	25	0,001	0,0007
6	0,003	0,0032	26	0,012	0,0104
7	< 0,003	0,0004	27	0,002	0,0011
8	0,0019	0,0004	28	0,0028	0,0019
9	0,0024	0,0003	29	0,009	0,0009
10	< 0,00013	0,0003	30	0,0004	0,0043
11	< 0,003	< 0,00013	31	0,001	0,0025
12	0,006	0,0005	32	0,003	0,013
13	0,01	0,0006	33	0,0050	0,0006
14	0,01	0,0009	34	0,0020	0,0041
15	0,011	0,0003	35		0,0004
16	0,012	< 0,00013	36		0,0021
17	0,003	0,0024	37		0,0005
18	0,002	0,0002	38	0,0040	0,0025
19	0,005	0,0018	39	0,0030	0,0013
20	0,0013	0,0004	40		0,0021

Ba/F3-BCR-ABL1-WT ve T3151 Hücresel Proliferasyon Veri Tablosu

Örnek	Ba F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [µM]	Ba F3-BCR-ABL1-T3151 IC ₅₀ [µM]	Örnek	Ba F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [µM]	Ba F3-BCR-ABL1-T3151 IC ₅₀ [µM]
2	0.0048	0.135	18	0.0015	0.032
3	0.0075	0.133	19	0.0135	0.236
4	0.0117	0.327	21	0.004	0.149
5	0.0081	0.134	23	0.0017	0.042
7	0.0060	0.132	24	0.0011	0.022
8	0.0022	0.065	25	0.0011	0.023
9	0.0015	0.035	26	0.0090	0.227
10	0.0019	0.044	28	0.0075	0.150
11	0.001	0.038	30	0.0318	0.715
12	0.0019	0.038	31	0.0041	0.133
13	0.0096	0.150	33	0.0015	0.032
14	0.0189	0.218	34	0.0150	0.212
15	0.0019	0.031	35	0.0008	0.013
16	0.0041	0.092	36	0.0019	0.071
17	0.0155	0.199			

KCL-22 ksenogreft modelinde in vivo etkinlik - tek ajan tedavisi

Buluşa ait bileşikler 7 gün boyunca bir fare KCL-22 ksenogreft modelinde oral yoldan verilmiştir. Harlan'dan (Indianapolis IN) satın alınan 6- 8 haftalık dişi çıplak fareler 5x10⁶ % 50 matrigeldeki (BD Biosciences, # 354234) KCL-22 hücreleri ile sağ dorsal aksiller bölgede implante edilmiştir. Tümör hacmi ortalama 238 mm³'ye ulaştığında ilaç tedavisi başlatılmıştır (tümör implantasyonu sonrası 10 gün). Fosfat tamponlu tuzlu su içindeki buluşa ait bileşikler, haftalık olarak hazırlanmış ve günde iki kez 3- 30 mg / kg'da ağızdan gavaj yoluyla dozlanmıştır (doz seviyesi başına n = 6 fare). Tümör hacmi haftada iki kez dijital kumpas ile belirlenmiş ve Uzunluk x Genişlik² / 2 olarak hesaplanmıştır.

Buluşun bileşikleri, istatistiksel olarak anlamlı regresyonlar göstermiştir. Örneğin, günde iki kez bir 3 mg / kg (R) - N- (4- (klorodiflorometoksi) fenil) - 6- (3- hidroksipirrolidin- 1- il) - 5- (1 H- pirazol- 5- il) nikotinamid dozu (Örnek 9), araçla tedavi edilen farelere kıyasla % 45'lik bir tümör büyümesi inhibisyonuna yol açarken, regresyonlar, sırasıyla günde iki kez 7.5, 15 ve 30 mg / kg dozlarında % 56, % 88 ve % 92 oranında gözlenmiştir. Pozitif kontrol olarak, nilotinib günde iki kez 75 mg / kg dozunda % 82'lik bir tümör gerilemesi ile sonuçlanmıştır (Şekil 2).

KCL-22 ksenograft modelinde in vivo etkinlik - çift ajan tedavisi

Harlan'dan (Indianapolis IN) satın alınan 6- 8 haftalık dişi çıplak fareler 2×10^6 % 50 matrigeldeki (BD Biosciences, # 354234) KCL-22 hücreleri ile sağ dorsal aksiller bölgede implante edilmiştir. Tümör hacmi ortalama 189 mm³'ye ulaştığında ilaç tedavisi başlatılmıştır (tümör implantasyonu sonrası 9 gün). Bir fosfat tamponlu tuzlu su çözeltisi içinde buluşa ait bileşikler, haftalık olarak hazırlanmış ve günde iki kez 30 mg / kg'da oral gavaj yoluyla dozlanmış ve Nilotinib çözeltisi günde iki kez 75 mg / kg olarak dozlanmıştır. Hayvanlar ya ajanları tek başına ya da aynı anda ajanların kombinasyonu halinde almışlardır. Tümör hacmi haftada iki kez dijital kumpas ile belirlenmiş ve Uzunluk x Genişlik² / 2 olarak hesaplanmıştır.

Sadece nilotinib ile tedavi edilen hayvanlar, 4 haftalık günlük tedaviden sonra >% 84 tümör regresyonu sağlamış, ancak çoğu tümör > 500 mm³'e geri dönmüştür. Nilotinib-dirençli tümörleri olan hayvanlar daha sonra Örnek 9'un günlük tedavisini almışlar ve tümör yanıtı için izlenmeye devam etmişlerdir (Şekil 3).

Nilotinib ve Örnek 9 ile aynı zamanda tedavi edilen hayvanlar, tüm hayvanlarda, çalışmanın sonuna doğru tam tümör gerilemesi göstermiştir (Şekil 4).