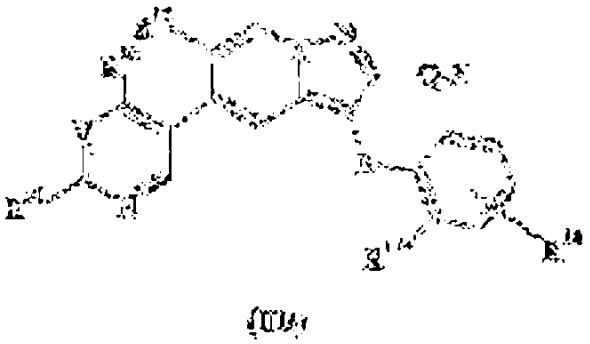
ÖZET

TNF AKTİVİTESİNİN MODULATORLERİ OLARAK PİRAZOLOPİRİDİN TÜREVLERİ

Buluş, kaynaşmış pirazol türevleri sınıfı ve bunların terapide kullanımları ile ilişkilidir. Daha özel olarak, bu buluş, farmakolojik olarak aktif ornatılmış pirazolo [1,5-α] piridin türevleri ile ilgilidir.

İSTEMLER:

1. Formül (IIB)'e ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**;



içerisinde

E ifadesi -CH_2-'yi temsil eder;

Q ifadesi -CH_2-'yi temsil eder;

Z ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder;

V ifadesi C-R^{22} ya da N'u temsil eder;

R^{12} ifadesi hidrojen, floro, kloro, triflorometil, metil ya da etoksi karboniletil'i temsil eder;

R^{15} ifadesi hidrojen, halojen, C_{1-6} alkil, triflorometil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi ya da triflorometoksi'yi temsil eder;

R^{16} ifadesi hidrojen, halojen, siyano, C_{1-6} alkil, triflorometil, diflorometoksi ya da amino'yu temsil eder;

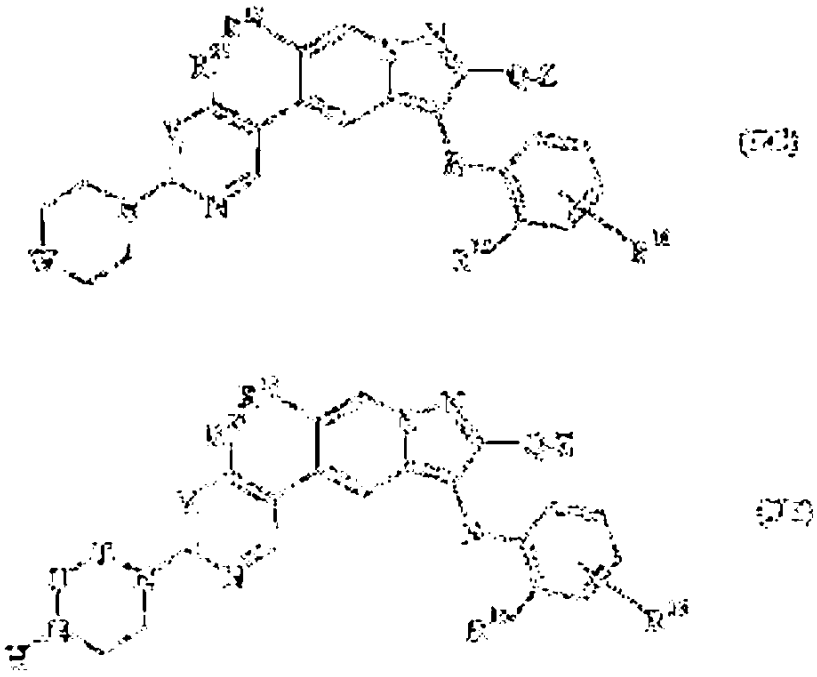
R^{21} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi, burada grubun, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, okzo ve karboksi arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği (C_{3-7})heterosiklo alkil'i temsil eder;

R^{22} ifadesi hidrojen, halojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder;

R^{23} ifadesi hidrojen, C_{1-6} alkil, triflorometil ya da C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder; ve

yukarıda belirtilen heterosiklo alkil grubu, okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidro piranil, kromanil, tetrahidrotio piranil, piperidinil, 1,2,3,4- tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil arasından seçilir.

2. Formül (IIC) ya da (IIE) ile temsil edilen istem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik, ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**;



içerisinde

T ifadesi -CH_2- ya da -CH_2CH_2-'yi temsil eder;

U ifadesi C(O)'i temsil eder;

W ifadesi O, N(R^{31}) ya da C(R^{32})(R^{33})'ü temsil eder;

R^{31} ifadesi C_{1-6} alkilsülfonil'yi temsil eder;

R^{32} ifadesi karboksi'yi temsil eder;

R^{33} ifadesi hidrojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder; ve

E, Q, Z, V, R^{12}, R^{15}, R^{16} ve R^{23} ifadeleri istem 1'de tarif edildiği gibidir.

3. İstem 1 ya da istem 2'de talep edildiği gibi bileşik olup, **özelliği**; içerisinde R^{15} ifadesi diflorometoksi'yi temsil eder.

4. İstem 1'de talep edildiği gibi bir bileşik olup, **özelliği**; aşağıdakiler arasından seçilmesidir:

3-[2-(diflorometoksi)benzil] -2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il] pirazolo-[1,5-α] piridin;

1-(5-{3-[2-(diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il} pirimidin-2-il)piperidin-4- karboksilik asit;

4-(5-{3-[2-(diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il} pirimidin-2-il) piperazin-2-on;

3-[2-(diflorometoksi)benzil] -2-metil-5-{2-[4-(metilsülfonil)piperazin-1-il] -pirimidin-5-il}pirazolo[1,5-α] piridin; ve

1-(5-{3-[2-(diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4- karboksilik asit.

5. İstem 1'de tarif edildiği gibi formül (IIB)'e ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**; terapide kullanılmasına yönelik olmasıdır.

6. İstem 1'de tarif edildiği gibi formül (IIB)'e ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**; inflamatuar ya da otoimmün bozukluk, nörolojik ya da nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı ya da nosiseptif bir bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik bozukluk, bir oküler bozukluk ya da bir onkolojik bozukluğun tedavisinde ve/ veya önlenmesinde kullanılmasına yönelik olmasıdır.

7. İstem 1'de tarif edildiği gibi formül (IIB)'e ait bir bileşiği içeren farmasötik kompozisyonu ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı olup, **özelliği**; farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı madde ile birlikte olmasıdır.

8. İstem 7'de talep edildiği gibi farmasötik bir bileşik olup, **özelliği**; ayrıca ilave farmasötik olarak aktif bir içeriği içermesidir.

TARİFNAME

TNF AKTİVİTESİNİN MODULATORLERİ OLARAK PİRAZOLOPİRİDİN TUREVLERİ

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

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

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

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

İnsan TNFα aktivitesinin etkin modülatörleri olan mevcut buluşa göre bileşikler, bu nedenle, çeşitli insan hastalıklarının tedavisinde ve/ veya önlenmesinde yararlıdır. Bunlar, otoimmün ve enflamatuar bozuklukları; nörolojik ve nörodejeneratif hastalıkları; ağrı ve nosiseptif bozukluklar; kardiyovasküler hastalıkları; metabolik bozuklukları; oküler bozuklukları; ve onkolojik bozuklukları içerir.

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

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

Bununla birlikte, bugüne kadar mevcut olan önceki tekniklerin hiçbiri, mevcut buluş tarafından sağlanan pirazolopiridin türevlerinin kesin yapısal sınıfını açıklamamakta ya da önermemektedir.

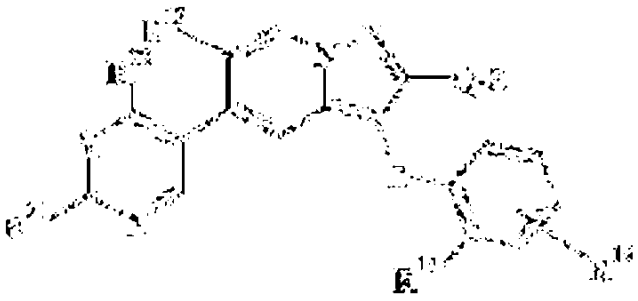
Mevcut buluşa uygun olan bileşikler, bunun içinde tarif edilen floresan polarizasyon deneyinde test edildiklerinde bir floresan konjugatının TNFα'ya bağlanmasını etkin bir şekilde inhibe eder. Aslında, bu deneyde test edildiğinde mevcut buluşa ait bileşikler, 50 μM ya da daha az, genel olarak 20 μM ya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

Mevcut buluşa uygun olan belirli bileşikler, TNFα'nın aktivitesini HEK-Blue™ CD40F olarak bilinen ticari olarak temin edilebilen bir HEK-293 türetilmiş raportör hücre hattında etkin bir şekilde nötralize eder. Bu, beş NF-κB bağlama bölgesine kaynaşmış

IFNβ minimal promotörünün kontrolü altında SEAP (salgılanan embriyonik alkalin fosfataz) ifade eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre hattıdır. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, konsantrasyona bağlı bir şekilde TNFα tarafından stimüle edilir. HEK-293 biyo-analizinde test edildiğinde, bunun içinde aynı zamanda raportör gen analizi olarak da adlandırılır, mevcut buluşun bazı bileşikleri, 50 μM ya da daha az, genel olarak 20 μM ya da daha az, genellikle 5 μM ya da daha az, tipik olarak 1 μM ya da daha az, uygun bir şekilde 500 nM ya da daha az, ideal olarak 100 nM ya da daha az ve tercihen 20 nM ya da daha az bir IC_{50} değeri sergilerler (daha önceki gibi, uzman kişi, daha düşük bir IC_{50} değerinin daha aktif bir bileşiği ifade ettiğini takdir edecektir).

Lu Z ve diğ., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Cilt. 18, No. 6, sayfa 1958-1962 sayılı belge, siklik beta-amino hidroksamik asit yapı iskeleleri ile birlikte birkaç yeni heterosiklik P1' grubunu içeren tümör nekroz faktörü-alfa dönüştürücü enzimin (TACE) inhibitörlerini tarif eder. Özellikle, bir tetrahidropiran beta-amino hidroksamik asit yapı iskelesi ile kombine edilmiş bir pirazolopiridin'i tarif eder.

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



(IIB)

içerisinde

E ifadesi $-CH_2-$'yi temsil eder;

Q ifadesi $-CH_2-$'yi temsil eder;

Z ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder;

V ifadesi C-R^{22} ya da N'yi temsil eder;

R^{12} ifadesi hidrojen, floro, kloro, triflorometil, metil ya da etoksi karboniletil'i temsil eder;

R^{15} ifadesi hidrojen, halojen, C_{1-6} alkil, triflorometil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi ya da triflorometoksi'yi temsil eder;

R^{16} ifadesi hidrojen, halojen, siyano, C_{1-6} alkil, triflorometil, diflorometoksi ya da amino'yu temsil eder;

R^{21} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi, burada grubun, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, okzo ve karboksi arasından bağımsız bir şekilde seçilen bir, iki ya da üç ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği (C_{3-7})heterosiklo alkil'i temsil eder;

R^{22} ifadesi hidrojen, halojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder;

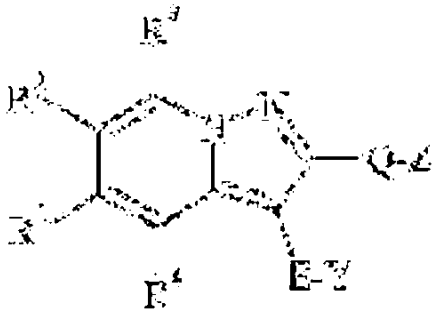
R^{23} ifadesi hidrojen, C_{1-6} alkil, triflorometil ya da C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder; ve

yukarıda belirtilen heterosiklo alkil grubu, okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidropiranil, kromanil, tetrahidrotiopiranil, piperidinil, 1,2,3,4- tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil arasından seçilir.

Mevcut buluşa ait başka bir bakış açısında, terapide kullanılmasına yönelik, yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını sağlar.

Mevcut buluşa ait başka bir bakış açısında, farmasötik olarak kabul edilebilir ile birlikte, yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB)'ye ait bir bileşik ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını içeren farmasötik bir kompozisyonu sağlar.

Aynı zamanda bunun içinde tartışılanlar, buluşa uygun olan bileşikler ya da bunların bir N-oksidi ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını ya da bunların bir glukuronid türevini ya da bunların bir ko-kristalini içeren formül (I)'e ait bileşiklerdir:



(I)

içerisinde

E ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da E ifadesi, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- ya da -$N(R^5)$-'i temsil eder; ya da E ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış C_{1-4} alkilen zincirini temsil eder;

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

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

Z ifadesi hidrojen, halojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği -Z^1-Z^2 ya da -Z^1-C(O)-Z^2'yi temsil eder;

Z^1 ifadesi, bir aril, C_{3-7} heterosiklo alkil ya da heteroaril grubu arasından türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder;

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

R^1, R^2, R^3 ve R^4 ifadeleri, bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, nitro, hidroksi, triflorometil, triflorometoksi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, $-SO_2NR^bR^c$ ya da $-SO(NR^b)R^d$ temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-7} siklo alkil, C_{4-7} sikloalkenil, C_{3-7} siklo alkil(C_{1-6}) alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil, C_{4-9} heterobisiklo alkil, heteroaril, heteroaril(C_{1-6}) alkil, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-, heteroaril(C_{3-7})heterosiklo alkil-, (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{4-7})sikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})bisiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-, (C_{3-7})heterosikloalkenil-heteroaril-, (C_{4-9})heterobisiklo alkil-heteroaril- ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder;

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

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

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

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

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

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

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

Mevcut buluş aynı zamanda, TNFα fonksiyonunun bir modülatörünün uygulanmasının belirtildiği rahatsızlıkların tedavisinde ve/ veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB) bileşiğini ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını sağlar.

Başka bir bakış açısında, mevcut buluş, inflamatuar ya da otoimmün bozukluk, nörolojik ya da nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı ya da nosiseptif bir bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik bozukluk, bir oküler bozukluk ya da bir onkolojik bozukluğun tedavisinde ve/ veya önlenmesinde kullanım için yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB) bileşiğini ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatını sağlar.

Aynı zamanda bunun içinde açıklanan, bu tür tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya yukarıda tanımlandığı gibi etkili bir miktarda yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB) bileşiğini ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı içeren TNFα fonksiyonunun bir modülatörünün uygulanmasının belirtildiği rahatsızlıkların tedavisinde ve/ veya önlenmesinde kullanım için bir metottur.

Ayrıca bunun içinde açıklanan, bu tür tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya yukarıda tanımlandığı gibi etkili bir miktarda yukarıda tanımlandığı gibi formül (IIB) bileşiğini ya da bunların bir N-oksidi, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı içeren inflamatuar ya da otoimmün bozukluk, nörolojik ya da nörodejeneratif bir bozukluk, ağrı ya da nosiseptif bir bozukluk, bir kardiyovasküler bozukluk, bir metabolik bozukluk, bir oküler bozukluk ya da bir onkolojik bozukluğun tedavisinde ve/ veya önlenmesinde kullanım için bir metottur.

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

Tıpta kullanımına yönelik, formül (IIB) bileşiklerinin tuzları, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar olacaktır. Bununla birlikte, diğer tuzlar, buluşta kullanılan bileşiklerin ya da bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının hazırlanmasında faydalı olabilir.

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

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

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

Yukarıdaki formül (I) bileşiklerinin ön ilaçları da aynı zamanda burada tartışılmaktadır. Genel olarak, bu tür ön ilaçlar, in vivo olarak istenen formül (I) bileşiğine kolayca dönüştürülebilen formül (I) bileşiklerinin fonksiyonel türevleri olacaktır. Uygun ön ilaç türevlerinin seçimine ve hazırlanmasına yönelik konvansiyonel prosedürler, örneğin,

Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 sayılı belgede tarif edilmiştir.

Buluşta kullanılan bileşikler üzerinde mevcut bulunabilen uygun alkil grupları, düz-dallanmış ve dallanmış C_{1-6} alkil gruplarını, örneğin C_{1-4} alkil gruplarını içerir. Tipik örnekler, metil ve etil gruplarını ve düz-dallanmış ya da dallanmış propil, bütil ve pentil gruplarını içermektedir. Belirli alkil grupları, metil, etil, n-propil, isopropil, n-bütil, sek-bütil, isobütil, tert-bütil, 2,2-dimetilpropil ve 3-metilbütil içerir. "C_{1-6} alkoksi", "C_{1-6} alkiltio", "C_{1-6} alkilsülfonil" ve "C_{1-6} alkilamino" gibi türetilmiş ifadeler buna göre yorumlanmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "C_{3-7} heterosiklo alkil" terimi, 3 ila 7 karbon atomlarını

ve oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen en az bir heteroatomu içeren doymuş monosiklik halkaları ifade eder ve bunların benzo-kaynaşık analoglarını içerebilir. Uygun heterosiklo alkil grupları okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, pirrolidinil, indolinil, isoindolinil, okzazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, imidazolidinil, tetrahidropiranil, kromanil, tetrahidro- tiopiranil, piperidinil, 1,2,3,4- tetrahidrokinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinil, piperazinil, 1,2,3,4-tetrahidrokinokzalinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil, homopiperazinil, morfolinil, benzokzazinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil, tiadiazepanil ve azokanil'i içermektedir.

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

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle "C_{4-9} heterobisiklo alkil" terimi, C_{4-9} bisiklo alkil'e karşılık gelmekte olup içerisinde karbon atomlarının biri ya da daha fazlası, oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen bir ya da daha fazla heteroatom ile yer değiştirmiştir. Tipik heterobisiklo alkil grupları 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil, 6-azabisiklo[3.2.0] heptanil, 3-azabisiklo[3.1.1] heptanil, 3-azabisiklo[4.1.0] heptanil, 2-okzabisiklo[2.2.2] oktanil, kinoklidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.2] oktanil, 3-azabisiklo[3.2.1] oktanil, 8-azabisiklo-[3.2.1] oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil, 3,8-diazabisiklo[3.2.1] oktanil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1] nonanil ve 3,9-diazabisiklo-[4.2.1] nonanil'i içermektedir.

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

Bunun içinde kullanıldığı şekliyle “heteroaril” terimi, bir tek halka ya da çoklu yoğunlaştırılmış halkalardan türetilmiş en az 5 atomları içeren tek değerlikli aromatik gruplarını ifade etmekte olup içerisinde bir ya da daha fazla karbon atomları, oksijen, sülfür ve nitrojen arasından seçilen bir ya da daha fazla heteroatomlar ile yer değiştirmiştir. Uygun heteroaril grupları furil, benzofuril, dibenzofuril, tienil, benzotienil, tieno[2,3-c] pirazolil, tieno[3,4-b] [1,4] diokzinil, dibenzotienil, pirrolil, indolil, pirrolo[2,3-b] piridinil, pirrolo[3,2-c] piridinil, pirrolo[3,4-b] piridinil, pirazolil, pirazolo[1,5-α] piridinil, pirazolo[3,4-d] pirimidinil, indazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, okzazolil, benzokzazolil, isokzazolil, tiazolil, benzotiazolil, isotiazolil, imidazolil, benzimidazolil, imidazo[2,1-b] tiazolil, imidazo[1,2-α] piridinil, imidazo[4,5-b] piridinil, purinil, imidazo[1,2-α] pirimidinil, imidazo[1,2-α] pirazinil, okzadiazolil, tiadiazolil, triazolil, [1,2,4] triazolo[1,5-α] - pirimidinil, benzotriazolil, tetrazolil, piridinil, kinolinil, isokinolinil, naftiridinil, piridazinil, sinolinil, fitalazinil, pirimidinil, kinazolinil, pirazinil, kinokzalinil, pteridinil, triazinil ve kromenil grupları'nı içermektedir.

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

Formül (I) bileşiklerinin bir ya da daha fazla asimetrik merkeze sahip olması durumunda, buna göre enantiomerler olarak mevcut bulunabilirler. Buluşta kullanılan bileşiklerin iki ya da daha fazla asimetrik merkeze sahip olması durumunda, bunlar ilave olarak diastereomerler olarak da mevcut bulunabilirler. Buluşun, tüm bu tür enantiyomerlerin ve diastereomerlerin kullanımına uzanması ve rasematlar dahil olmak üzere herhangi bir oranda bunların karışımları için anlaşılması gerekmektedir. Formül (I) ve bundan sonra gösterilen formüllerin, aksi belirtilmedikçe ya da gösterilmedikçe, bütün bireysel stereoizomerleri ve bunların olası tüm karışımlarını temsil etmesi amaçlanmaktadır. Buna ilaveten, formül (I) bileşikleri, totomerler olarak, örneğin keto ($CH_2C=O$)↔enol (CH=CHOH) totomerler ya da amid (NHC=O)↔hidroksiimin (N=COH) totomerler olarak mevcut olabilir. Formül (I) ve bundan sonra gösterilen formüllerin, aksi belirtilmedikçe ya da gösterilmediği sürece, tüm bireysel totomerleri ve bunların olası tüm karışımlarını temsil etmesi amaçlanmıştır.

Formül (I) 'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir atomun, en bol izotop(lar)ın tercih edildiği ile birlikte doğal olarak oluşan kendi izotoplarının gerçekte herhangi birinin formunda mevcut olabileceği anlaşılmalıdır. Bu nedenle,

örnek yoluyla, formül (I) 'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir hidrojen atomu, bir ^{1}H, ^{2}H (döteryum) ya da ^{3}H (trityum) atomu olarak, tercihen ^{1}H olarak mevcut olabilir. Benzer bir şekilde örnek yoluyla, formül (I) 'de ya da bundan sonra gösterilen formüllerde mevcut olan her bir karbon atomu, bir ^{12}C, ^{13}C ya da ^{14}C atomu olarak, tercihen ^{12}C olarak mevcut olabilir.

Bir bakış açısında, mevcut buluş, yukarıda gösterilen formül (I)'e ait bir bileşiği ya da bunların N-oksitleri, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı, ya da bunların bir glukuronid türevini, ya da bunların ko-kristalleri sağlanmakta olup, içerisinde

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

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

E, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, Z^1 ve Z^2 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Aynı zamanda bunun içinde açıklanan yukarıda gösterildiği gibi formül (I)'e ait bir bileşiği ya da bunların N-oksitleri, ya da farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ya da bunların solvatı, ya da bunların bir glukuronid türevini, ya da bunların ko-kristalleri olup, içerisinde

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

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

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

Buluşa uygun bileşiklerin opsiyonel olarak ornatılmış bir düz ya da dallanmış alkilen zinciri içerdiği durumlarda, bunların tipik değerleri, burada zincirlerin herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılbildiği metilen (-CH_2-), (metil)metilen, etilen (-CH_2CH_2-), (etil)metilen, (dimetil)- metilen, (metil)etilen, propilen (-$CH_2CH_2CH_2$-), (propil)metilen ve (dimetil)etilen içerir. Uygun bir şekilde, bu tür zincirler, ornatılmamış, monoornatılmış ya da diornatılmıştır. Tipik olarak, bu tür zincirler ornatılmamış ya da monoornatılmıştır. Bir uygulamada, bu tür zincirler ornatılmamıştır. Başka bir uygulamada, bu tür zincirler monoornatılmıştır. Ayrıca bir uygulamada, bu tür zincirler diornatılmıştır.

Buluşa uygun bir bileşikte mevcut bulunabilen alkilen zinciri üzerindeki tipik ornatıklar örnekleri, halojen, siyano, triflorometil, okzo, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, karboksi(C_{1-6})alkoksi, triflorometoksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, karboksi, benziloksi karbonil, tetrazolil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil ve di(C_{1-6}) alkilamino karbonil'i içermektedir.

Buluşa uygun bir bileşikte mevcut bulunabilen alkilen zinciri üzerindeki uygun ornatıkların spesifik örnekleri, floro, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi, karboksimetoksi, amino, asetilamino, karboksi, benziloksi karbonil ve tetrazolil'i içermektedir.

Bunun içinde açıklanan Formül (I) bileşiklerinin çeşitli uygulamaları ve bakış açıları aşağıda verilmektedir. Birinci bir uygulamada, E ifadesi bir kovalent bağı temsil eder, böylece Y tamsayısı doğrudan pirazol halkasına bağlanır.

İkinci bir uygulamada, E ifadesi -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- ya da -$N(R^5)$- 'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, E ifadesi -O-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, E ifadesi -S-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, E ifadesi -S(O)-'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, E ifadesi -$S(O)_2$-'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, E ifadesi -$N(R^5)$-'i temsil eder.

Üçüncü bir uygulamada, E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış C_{1-}

4 alkilen zincirini temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış metilen (-CH_2-) bağlantısını temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (metil)metilen bağlantısını temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (etil)metilen bağlantısını temsil eder.

Genel olarak, E ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da E ifadesi -N(R^5)-'i temsil eder; ya da E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış C_{1-4} alkilen zincirini temsil eder.

Tipik olarak, E ifadesi -N(R^5)-'i temsil eder; ya da E ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış düz ya da dallanmış C_{1-4} alkilen zincirini temsil eder.

Uygun bir şekilde, E ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da E ifadesi -N(R^5)- 'i temsil eder; ya da E ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metilen (-CH_2-), (metil)metilen ya da (etil)metilen'i temsil eder.

Genel olarak, E ifadesi -N(R^5)-'i temsil eder; ya da E ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği metilen (-CH_2-)'yi ya da (etil)metilen temsil eder.

Uygun bir şekilde, E ifadesi -N(R^5)-'i temsil eder, ya da opsiyonel olarak ornatılmış metilen'i temsil eder.

E ifadesi ile temsil edilen bağlantı üzerinde seçilen tipik ornatıkların örnekleri, halojen, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, karboksi(C_{1-6})alkoksi, triflorometoksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, karboksi, benziloksi karbonil ve tetrazolil'i içermektedir.

E ifadesi ile temsil edilen bağlantı üzerinde tipik ornatıkların spesifik örnekleri, floro, triflorometil, hidroksi, metoksi, karboksimetoksi, triflorometoksi, amino, metilamino, dimetilamino, asetilamino, karboksi, benziloksi karbonil ve tetrazolil'i içermektedir.

E ifadesi üzerinde tipik bir ornatığın belirli bir örneği, hidroksidir.

E ifadesinin tipik değerleri, -N(R^5)-, -CH_2-, -CH(OH)-, -CH(OCH_3)-, -CH(OCH_2CO2H)-, -CH(NH_2)-, -CH($NHCOCH_3$)-, -CH(CO_2H)-, -CH(CO_2benzil)-, -CH(CH_3)-, -C(CH_3)(OH)- ve -CH(CH_2CH_3)-'ü içermektedir; ya da E ifadesi bir kovalent bağı temsil eder.

E ifadesinin uygun değerleri, -N(R^5)-, -CH_2- ve -CH(OH)- 'i içermektedir. Bir uygulamada, E ifadesi -N(R^5)- 'i temsil eder. Başka bir uygulamada, E ifadesi -CH_2-'yi temsil eder. Ayrıca bir uygulamada, E ifadesi -CH(OH)-'ı temsil eder.

Başka bir uygulamada, E ifadesi -$CH(OCH_3)$-'ü temsil eder.

Başka bir uygulamada, E ifadesi –$CH(NH_2)$-'yi temsil eder.

İlave bir uygulamada, E ifadesi -$CH(CH_3)$-'ü temsil eder. Bu uygulamaya ait belirli bir bakış açısında, E ifadesi ile temsil edilen -$CH(CH_3)$- bağlantısı, (S) stereokimyasal konfigürasyondadır.

Ayrıca bir uygulamada, E ifadesi -$C(CH_3)(OH)$-'ı temsil eder.

Birinci bir uygulamada, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder, böylece Z tamsayısı doğrudan pirazol halkasına bağlanır.

İkinci bir uygulamada, Q ifadesi -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S(O)(NR^6)-, -N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -N(R^6)C(O)-, -$S(O)_2$N(R^6)- ya da -N(R^6)$S(O)_2$-'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Q ifadesi O-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, Q ifadesi -S-'ü temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, Q ifadesi -S(O)-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, Q ifadesi -$S(O)_2$-'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, Q ifadesi -S(O)(NR^6)-'yı temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, Q ifadesi -N(R^6)-'yı temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, Q ifadesi -C(O)N(R^6)-'yı temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, Q ifadesi -N(R^6)C(O)-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, Q ifadesi -$S(O)_2$N(R^6)-'yı temsil eder. Bu uygulamaya ait onuncu bir bakış açısında, Q ifadesi -N(R^6)$S(O)_2$-'yi temsil eder.

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

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

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

Q ile temsil edilen bağlantı üzerinde tipik ornatıkların seçilen örnekleri halojen, siyano, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi ve amino'yu içermektedir.

Q ile temsil edilen bağlantı üzerinde tipik ornatıkların spesifik örnekleri floro, siyano, triflorometil, hidroksi, metoksi ve amino'yu içermektedir.

Uygun bir şekilde, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi -S(O)-, -S(O)2- ya da -N(R^6)- 'yı temsil eder; ya da Q ifadesi -CH_2-, -CH(F)-, -CF_2-, -CH(CN)-, -$CH(CH_3)$-, -CH(OH)-, -$CH(CH_2OH)$-, -$CH(OCH_3)$-, -$CH(NH_2)$-, -CH_2CH_2-, -$CH(OH)CH_2$-, -$CH(OH)CF_2$-, -$CH(OCH_3)CH_2$-, -CH_2O-, -$CH(CH_3)O$-, -$C(CH_3)_2O$-, -$CH(CH_2CH_3)O$-, -$CH(CF_3)O$-, -CH_2S-, -$CH_2S(O)$-, -$CH_2S(O)_2$-, -$CH_2N(R^6)$-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH(OH)CH_2CH_2$-, -$CH(OCH_3)CH_2CH_2$-, -CH_2CH_2O-, -CH_2OCH_2-, -$CH_2OCH(F)$-, -CH_2OCF_2-, -$CH_2OCH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)OCH_2$-, -$CH_2OC(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2OCH_2$-, -CH_2SCH_2-, -$CH_2S(O)CH_2$-, -$CH_2S(O)_2CH2$-, -$CH_2CH_2N(R^6)$-, -$CH_2N(R^6)CH_2$-, -$CH_2N(R^6)C(O)$-, -$CH_2CH_2OCH_2$-, -$CH_2CH_2N(R^6)C(O)$-, -$CH_2OCH_2CH_2$-, -$CH_2OCH_2CF_2$-, -$CH_2OCH_2CH(CH_3)$-, -$CH_2OCH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2OC(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2OCH_2CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2OCH_2CH_2O$-, -$CH_2OCH_2C(O)N(R^6)$- ya da -$CH_2OCH_2CH_2OCH_2$-'yi temsil eder.

Uygun bir şekilde, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi -CH_2-, -

$CH(CN)$-, $-CH(OH)$-, $-CH(OCH_3)$-, $-CH_2O$-, $-CH_2N(R^6)$- ya da $-CH_2OCH_2$-'yi temsil eder.

Daha fazla özellikle, Q ifadesi bir kovalent bağı temsil eder; ya da Q ifadesi $-CH_2$-'yi temsil eder.

Q ifadesinin belirli değerleri $-CH_2$-, $-CH(OH)$-, $-CH_2O$-, $-CH_2S$- ve $-CH_2OCH_2$-'yi içermektedir. Birinci bir uygulamada, Q ifadesi $-CH_2$-'yi temsil eder. İkinci bir uygulamada, Q ifadesi $-CH(OH)$-'yi temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, Q ifadesi $-CH_2O$-'yi temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, Q ifadesi $-CH_2S$-'ü temsil eder. Beşinci bir uygulamada, Q ifadesi $-CH_2OCH_2$-'yi temsil eder.

Genel olarak, Y ifadesi C_3-7 siklo alkil'i temsil eder, aril ya da heteroaril, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği.

Tipik olarak, Y ifadesi aril ya da heteroaril'i temsil eder, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği.

Birinci bir uygulamada, Y ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_3-7 siklo alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Y ifadesi ornatılmamış C_3-7 siklo alkil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Y ifadesi monoornatılmış C_3-7 siklo alkil'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, Y ifadesi diornatılmış C_3-7 siklo alkil'i temsil eder.

İkinci bir uygulamada, Y ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Y ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Y ifadesi monoornatılmış aril'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, Y ifadesi diornatılmış aril'i temsil eder.

Üçüncü bir uygulamada, Y ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Y ifadesi ornatılmamış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Y ifadesi monoornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, Y ifadesi diornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder.

Dördüncü bir uygulamada, Y ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, Y ifadesi ornatılmamış heteroaril'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, Y ifadesi monoornatılmış heteroaril'i temsil

eder. Ayrıca bir bakış açısında, Y ifadesi diornatılmış heteroaril'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, Y ifadesi benzosiklobütenil, fenil, tienil, tiazolil ya da piridinil'i temsil eder, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği.

Uygun olarak, Y ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil, tienil ya da tiazolil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, Y ifadesi, opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil'i temsil eder.

Kısım Y üzerinde mevcut olabilen opsiyonel ornatıklara ait örnekleri, halojen, siyano, nitro, C_{1-6} alkil, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoniloksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, arilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, C_{3-6} siklo alkil karbonil, C_{3-6} heterosiklo alkil karbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksi karbonil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkilaminosülfonil ve di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Kısım Y üzerinde opsiyonel ornatıkların tipik örnekleri, diflorometoksi içermektedir.

Kısım Y üzerinde belirli ornatıkların örnekleri, floro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, isopropil, triflorometil, hidroksi, metoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, metilsülfoniloksi, amino, metilamino, tert-bütilamino, dimetilamino, fenilamino, asetilamino, metilsülfonilamino, formil, asetil, siklopropil karbonil, azetidinil karbonil, pirrolidinil karbonil, piperidinil karbonil, piperazinil karbonil, morfolinil karbonil, karboksi, metoksi karbonil, amino karbonil, metilamino karbonil, dimetilamino karbonil, aminosülfonil, metilaminosülfonil ve dimetilaminosülfonil'i içermektedir.

Kısım Y üzerinde belirli ornatıkların tipik örnekleri, diflorometoksi içermektedir.

Y ifadesinin tipik değerleri, benzosiklobütenil, fenil, floro fenil (2-floro fenil, 3-floro fenil ve 4-floro fenil dahil olmak üzere), kloro fenil (2-kloro fenil, 3-kloro fenil ve 4-kloro fenil dahil olmak üzere), difloro fenil (2,6-difloro fenil dahil olmak üzere), (kloro)(floro) fenil (5-kloro-2-floro fenil ve 2-kloro-5-floro fenil dahil olmak üzere), dikloro fenil (2,5-dikloro fenil ve 2,6-dikloro fenil dahil olmak üzere), metil fenil (4-metil fenil dahil olmak üzere),

dimetil fenil (2,5-dimetil fenil ve 2,6-dimetil fenil dahil olmak üzere), (triflorometil) fenil [2-(triflorometil) fenil dahil olmak üzere], (kloro)(triflorometil) fenil [5-kloro-2-(triflorometil) fenil dahil olmak üzere, (metil)-(triflorometil) fenil [2-metil-5-(triflorometil) fenil dahil olmak üzere], bis(triflorometil) fenil [2,5-bis(triflorometil) fenil dahil olmak üzere], metoksi fenil (2-metoksi fenil dahil olmak üzere), (diflorometoksi) fenil [2-(diflorometoksi) fenil ve 3-(diflorometoksi) fenil dahil olmak üzere], (diflorometoksi)(floro) fenil [2-(diflorometoksi)-5-floro fenil ve 2-(diflorometoksi)-6-floro fenil dahil olmak üzere], (kloro)(diflorometoksi) fenil [5-kloro-2-(diflorometoksi) fenil ve 6-kloro-2-(diflorometoksi) fenil dahil olmak üzere], (siyano)(diflorometoksi) fenil [6-siyano-2-(diflorometoksi) fenil dahil olmak üzere], (triflorometoksi) fenil [2-(triflorometoksi) fenil dahil olmak üzere], metilsülfoniloksi fenil, (amino)(kloro) fenil (5-amino-2-kloro fenil dahil olmak üzere), metiltienil (3-metiltien-2-il dahil olmak üzere), metiltiazolil (2-metil-1,3-tiazol-4-il dahil olmak üzere), (kloro)(metil)tiazolil (5-kloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il dahil olmak üzere), dimetiltiazolil (2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il dahil olmak üzere) ve piridinil (piridin-3-il ve piridin-4-il dahil olmak üzere) 'i içermektedir.

Y ifadesinin seçilen değerleri, dikloro fenil, dimetil fenil, (diflorometoksi)- fenil, (diflorometoksi)(floro) fenil, metilsülfoniloksi fenil, metiltienil ve dimetiltiazolil'i içermektedir.

Bir uygulamada, Y ifadesi 2,5-dikloro fenil'i temsil eder.

Başka bir uygulamada, Y ifadesi 2,5-dimetil fenil'i temsil eder.

Belirli bir uygulamada, Y ifadesi 2-(diflorometoksi) fenil'i temsil eder.

Başka bir uygulamada, Y ifadesi (diflorometoksi)(floro) fenil'i temsil eder.

Başka bir uygulamada, Y ifadesi 3-metiltien-2-il'i temsil eder.

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

Bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder.

Başka bir uygulamada, Z ifadesi hidrojenden bir başkasıdır.

Seçilmiş bir uygulamada, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği $-Z^1-Z^2$ ya da $-Z^1-C(O)-$

Z^2'yi temsil eder.

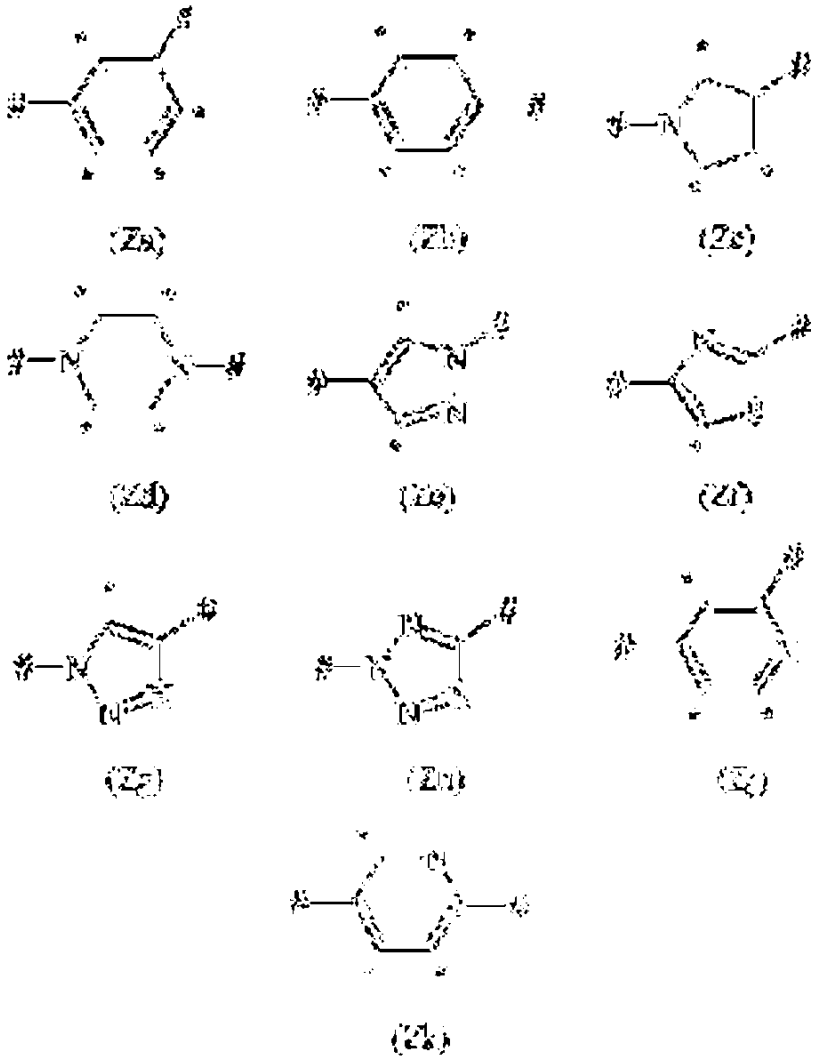
Ayrıca bir uygulamada, Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosikloalkenil ya da heteroaril'i temsil eder, ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği $-Z^1-Z^2$ ya da $-Z^1-C(O)-Z^2$'yi temsil eder.

Uygun bir şekilde, Z ifadesi hidrojen'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, aril ya da heteroaril'i temsil eder; ya da Z ifadesi, burada kısımlarının herhangi birinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği $-Z^1-Z^2$'yi temsil eder.

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

Z^1 kısmı, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bir aril, C_{3-7} heterosiklo alkil ya da heteroaril grubundan türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder. Tipik olarak, Z^1 kısmı, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bir fenil, pirrolidinil, piperazinil, pirazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil ya da piridinil grubundan türetilen bir iki değerlikli radikali temsil eder.

Z^1 kısmının tipik değerleri, (Za), (Zb), (Zc), (Zd), (Ze), (Zf), (Zg), (Zh), (Zj) ve (Zk) formüllerinin gruplarını içermektedir:



içerisinde

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

(*) yıldızı, opsiyonel ornatıkların bağlantı alanını temsil eder.

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

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

piridinil'i temsil eder.

Z, Z^1 ya da Z^2 kısmı üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıkların örnekleri, halojen, siyano, nitro, C_{1-6} alkil, triflorometil, okzo, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-3} alkilendioksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkil karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksi karbonil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkilaminosülfonil, di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil, amino karbonilamino ve hidrazino karbonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Z, Z^1 ya da Z^2 kısmı üzerinde belirli ornatıklara ait örnekler, floro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, etil, isopropil, triflorometil, okzo, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metilendioksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, amino, metilamino, tert-bütilamino, dimetilamino, dimetilaminometil, dimetilaminoetil, asetilamino, metilsülfonilamino, formil, asetil, karboksi, metoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, amino karbonil, metilamino karbonil, dimetilamino karbonil, aminosülfonil, metilaminosülfonil, dimetilaminosülfonil, amino karbonilamino ve hidrazino karbonil'i içermektedir.

Z^2 ifadesinin tipik değerleri, fenil, hidroksi fenil, okzopirrolidinil, diokzopirrolidinil, (hidroksi)(okzo)pirrolidinil, (amino)(okzo)pirrolidinil, (okzo)okzazolidinil, okzoimidazolidinil, morfolinil, imidazolinil, metiltiazolil, formiltiazolil, imidazolil, tetrazolil ve piridinil'i içermektedir.

Z^2 ifadesinin seçilen değerleri, okzopirrolidinil ve (okzo)okzazolidinil içermektedir. Bir uygulamada, Z^2 ifadesi okzopirrolidinil'i temsil eder. Başka bir uygulamada, Z^2 ifadesi (okzo)okzazolidinil'i temsil eder.

Z ifadesinin tipik değerleri, hidrojen, floro, triflorometil, metil, etil, n-propil, isopropil, isobütil, tert-bütil, siklopropil, siklopentil, siklohekzil, okzosiklohekzil, fenil, bromo fenil, siyano fenil, nitro fenil, metoksi fenil, diflorometoksi fenil, triflorometoksi fenil, metilendioksi fenil, metilsülfonil fenil, dimetilamino fenil, asetilamino fenil, metilsülfonilamino fenil, karboksi fenil, amino karbonil fenil, metilamino karbonil fenil, dimetilamino karbonil fenil, amino karbonilamino fenil, tetrahidrofuranil, okzopirrolidinil, dimetilaminopirrolidinil, tert-bütoksi karbonilpirrolidinil, indolinil, tetrahidropiranil,

piperidinil, etilpiperidinil, tert-bütoksi karbonilpiperidinil, amino karbonilpiperidinil, 2-okzo-3,4-dihidrokinolinil, morfolinil, azokanil, okzotiazolinil, furil, hidroksimetilfuril, tienil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, 4,5,6,7-tetrahidroindazolil, benzokzazolil, metilisokzazolil, dimetilisokzazolil, metiltiazolil, aminotiazolil, benzotiazolil, metilbenzotiazolil, aminobenzotiazolil, imidazolil, metilimidazolil, metilbenzimidazolil, dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-α] pirimidinil, dimetilaminoetiltetrazolil, piridinil, floropiridinil, kloropiridinil, siyanopiridinil, metilpiridinil, (siyano)(metil)piridinil, triflorometilpiridinil, okzopiridinil, metoksipiridinil, metilsülfonilpiridinil, dimetilaminometilpiridinil, asetilaminopiridinil, karboksipiridinil, metoksi karbonilpiridinil, amino karbonilpiridinil, (amino karbonil)(floro)piridinil, metilamino karbonilpiridinil, dimetilamino karbonilpiridinil, hidrazino karbonilpiridinil, kinolinil, isokinolinil, (metil)(okzo)fitalazinil, pirimidinil, pirazinil, okzopirrolidinil fenil, diokzopirrolidinil fenil, (hidroksi)(okzo)pirrolidinil fenil, (amino)(okzo)pirrolidinil fenil, (okzo)okzazolidinil fenil, okzoimidazolidinil fenil, imidazolinil fenil, metiltiazolil fenil, formiltiazolil fenil, imidazolil fenil, tetrazolil fenil, fenilpirrolidinil, hidroksi fenilpiperazinil, (metil)(fenil)pirazolil, okzoimidazolidiniltiazolil, hidroksi feniltriazolil, morfoliniltetrazolil, okzopirrolidinilpiridinil, (okzo)okzazolidinilpiridinil, okzoimidazolidinilpiridinil, piridiniltiazolil, piridiniltetrazolil ve morfolinil karbonil fenil'i içermektedir.

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

bir uygulamada, Z ifadesi metilsülfonilpiridinil'i temsil eder.

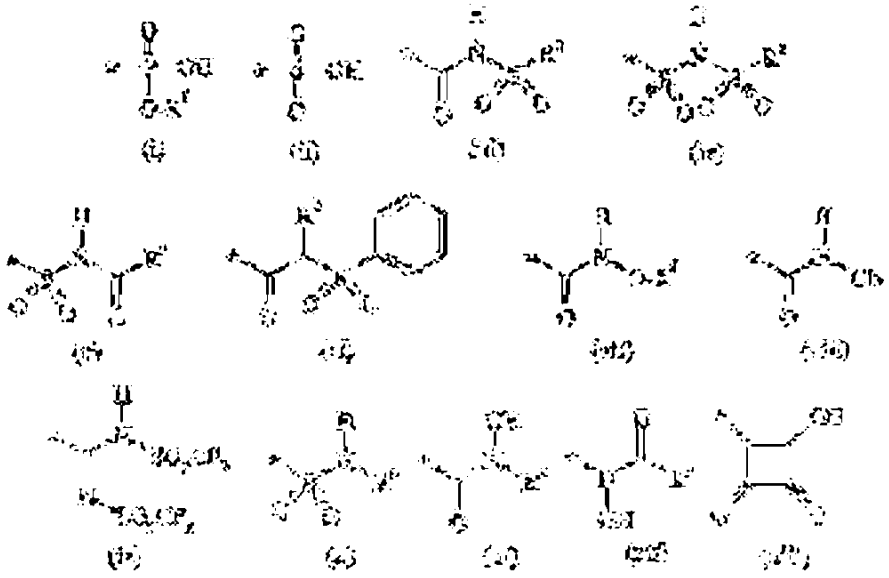
Z ifadesine ait uygun değerler hidrojen ve metil'i içermektedir.

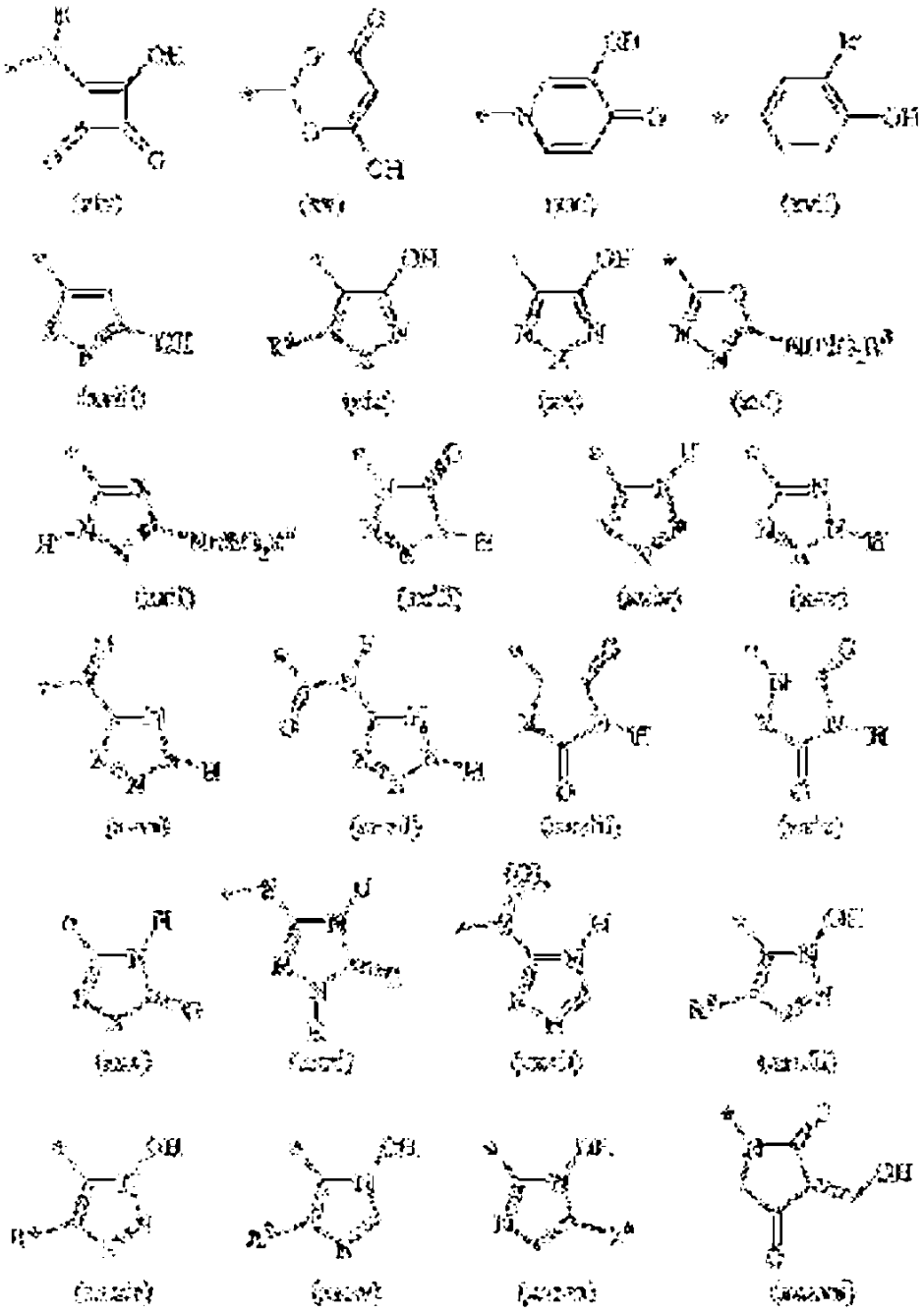
Uygun bir şekilde, R^1, R^2, R^3 ve R^4 ifadeleri, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, triflorometil ya da $-CO_2R^d$; ya da C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, aril, C_{3-7} heterosiklo alkil,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

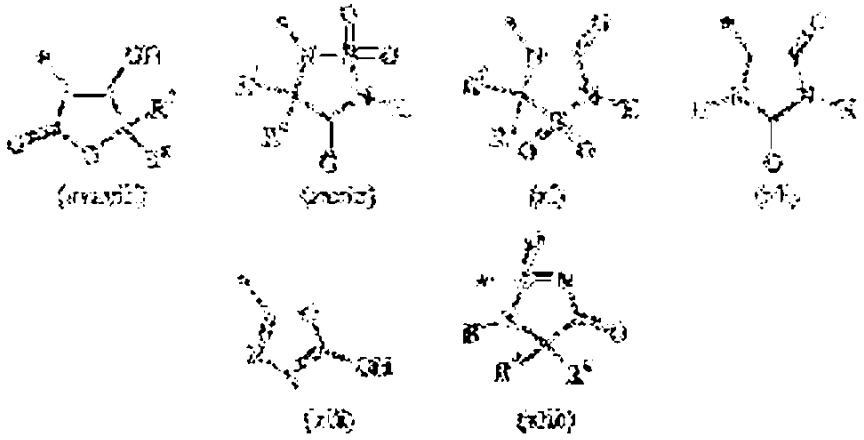
R^1, R^2, R^3 ya da R^4 ifadeleri üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara air örnekler, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, siyano(C_{1-6}) alkil, nitro, nitro(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-3} alkilendioksi, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, okzo, amino, amino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, hidroksi(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkoksiamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, [(C_{1-6})alkoksi] (hidroksi)(C_{1-6}) alkilamino, [(C_{1-6}) alkiltio] (hidroksi)-(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, di(C_{1-6}) alkilamino- (C_{1-6}) alkilamino, N-[di(C_{1-6}) alkilamino(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, hidroksi(C_{1-6}) alkil(C_{3-7})siklo alkilamino, (hidroksi)[(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil] amino, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, okzo(C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilheteroarilamino, heteroaril(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilheteroaril(C_{1-6}) alkilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{2-6}) alkil karbonil] amino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{3-6} alkenil karbonilamino, bis[(C_{3-6})alkenil karbonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{3-7})siklo alkil karbonil] amino, C_{2-6} alkoksi karbonilamino, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkilamino karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, bis[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, (C_{3-7})siklo alkil karbonil, fenil karbonil, (C_{2-6}) alkil karboniloksi(C_{1-6}) alkil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi

karbonilmetilidenil, bir karboksilik asit isoster ya da ön ilaç kısım Ω, -(C_{1-6}) alkil-Ω, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, hidroksi(C_{1-6}) alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, amino karbonil(C_{1-6}) alkil, aminosülfonil, di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ve [(C_{1-6}) alkil] [N-(C_{1-6}) alkil] - sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

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







içerisinde

(*) yıldız, molekülün kalanına bağlanma alanını temsil eder;

n ifadesi sıfır, 1 ya da 2 olmaktadır;

X ifadesi oksijen ya da sülfür'ü temsil eder;

R^f ifadesi hidrojen, C_{1-6} alkil ya da $-CH_2CH(OH)CH_2OH$'yi temsil eder;

R^g ifadesi C_{1-6} alkil, triflorometil, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ ya da CF_2CF_3'ü temsil eder;

R^h ifadesi hidrojen, siyano ya da $-CO_2R^d$'yi temsil etmekte olup burada R^d ifadesi yukarıda tarif edildiği gibidir; ve

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

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

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

Bir uygulamada, R^f ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^f ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^f ifadesi $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ olmaktadır.

Bir uygulamada, R^g ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Başka bir uygulamada, R^g ifadesi triflorometil, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ ya da $-CF_2CF_3$'ü temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^g ifadesi triflorometil'i temsil eder.

Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^g ifadesi $-CH_2CH_2F$'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^g ifadesi $-CH_2CHF_2$'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^g ifadesi $-CH_2CF_3$'ü temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^g ifadesi $-CF_2CF_3$'ü temsil eder.

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

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

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

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

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

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

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

R^1, R^2, R^3 ya da R^4 ifadeleri üzerinde belirli ornatıklara ait örnekler floro, kloro, bromo, flörometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobütil, tert-bütil, diflörometil, triflörometil, difloroetil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, diflörometoksi, triflörometoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metilen- dioksi, etilendioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metilamino, etilamino, dimetilamino, hidroksietilamino, hidroksipropilamino,

(hidroksi)(metil)propilamino, metoksiamino, metoksi etilamino, (hidroksi)(metoksi)(metil)propilamino, (hidroksi)(metiltio)bütilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, N-(dimetilaminoetil)-N-(hidroksietil)amino, hidroksimetilsiklopentilamino, hidroksisiklobütilmetilamino, (siklopropil)(hidroksi)propilamino, morfoliniletilamino, okzopirrolidinilmetilamino, etilokzadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolil- metilamino, asetilamino, N-(asetil)-N-metilamino, N-isopropil karbonil-N-metilamino, asetilaminometil, etenil karbonilamino, bis(etenil karbonil)amino, N-siklopropil karbonil-N-metilamino, metoksi karbonilamino, etoksi karbonilamino, tert-bütoksi karbonilamino, metoksi karboniletilamino, etilamino karbonilamino, bütilamino karbonilamino, metilsülfonilamino, N-metil-N-(metilsülfonil)amino, bis(metilsülfonil)amino, N-(karboksimetil)-N-metilamino, N-(karboksietil)-N-metilamino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, isopropil karbonil, siklobütil karbonil, fenil karbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, n-bütoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, morfoliniletoksi karbonil, etoksi karbonilmetilidenil, metilsülfonilamino karbonil, asetilaminosülfonil, metoksiamino karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, amino karbonil, metilamino karbonil, hidroksietilamino karbonil, dimetilamino karbonil, amino karbonilmetil, aminosülfonil, metilaminosülfonil, dimetilaminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil'i içermektedir.

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

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

Uygun bir şekilde, R^1 ifadesi halojen, siyano ya da $-CO_2R^d$'yi temsil eder; ya da burada

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

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

Daha genel olarak, R^1 ifadesi halojen'i temsil eder; ya da R^1 ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği aril ya da (C_{3-7})heterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

Birinci bir uygulamada, R^1 ifadesi hidrojen'i temsil eder.

İkinci bir uygulamada, R^1 ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi bromo'yu temsil eder.

Üçüncü bir uygulamada, R^1 ifadesi siyano'yu temsil eder.

Dördüncü bir uygulamada, R^1 ifadesi $-CO_2R^d$'i temsil eder.

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

Altıncı bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{2-6} alkinil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış bütinil'i temsil eder.

Yedinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış fenil'i temsil

eder.

Sekizinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder.

Dokuzuncu bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosikloalkenil'i temsil eder.

Onuncu bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait seçilmiş bir bakış açısında, R^1 ifadesi benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil ya da pirazinil'i temsil eder, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği.

On birinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-aril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilmetil fenil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilmetil fenil-'i temsil eder.

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

On üçüncü bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazolil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopropilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklobütilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopentilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazinil-'i temsil eder.

On dördüncü bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-7}) sikloalkenil-heteroaril-'i temsil eder.

On beşinci bir uygulamada, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})- heterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azetidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait onuncu bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidrofuranilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on birinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on üçüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dördüncü bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on beşinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on altıncı bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on yedinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azepanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on sekizinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzazepanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dokuzuncu bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirminci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiadiazepanilpirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi birinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirazinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi ikinci bir bakış açısında, R^1 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirazinil-'i temsil eder.

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

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

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

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

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

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

Uygun olarak, R^1 ifadesi hidrojen, bromo, siyano ya da $-CO_2R^d$ 'i temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği etil, bütinil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetil fenil, piperazinilmetil fenil, piridinilpiperazinil, siklo hekzilpirazolil, siklo hekzilpiridinil, siklo propilpirimidinil, siklo bütilpirimidinil, siklo pentilpirimidinil, siklo hekzilpirimidinil, siklo hekzilpirazinil, siklo hekzilmetilpirimidinil, siklo hekzenilpiridinil, siklo hekzenilpirimidinil, bisiklo [3.1.0] hekzanilpiridinil, bisiklo [3.1.0] hekzanilpirimidinil, bisiklo [4.1.0] heptanilpirimidinil, bisiklo [2.2.2] oktanilpirimidinil, pirrolidinilpiridinil, tetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, piperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazepanilpiridinil, okzetanilpirimidinil, azetidinilpirimidinil, tetrahidrofuranilpirimidinil, pirrolidinilpirimidinil, tetrahidropiranilpirimidinil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinilpirimidinil, morfolinilpirimidinil, tiomorfolinilpirimidinil, azepanilpirimidinil, okzazepanilpirimidinil, diazepanilpirimidinil, tiadiazepanilpirimidinil, okzetanilpirazinil,

piperidinil- pirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanilpiridinil, 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanilpirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil pirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1] heptanilpirimidinil, 3-azabisiklo[4.1.0] heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0] heptanil-pirimidinil, 2-okzabisiklo[2.2.2] oktanilpirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1] oktanilpirimidinil, 8-azabisiklo[3.2.1] oktanilpirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1] oktanilpirimidinil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanilpirimidinil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1] nonanilpirimidinil, 5-azaspiro[2.3] hekzanilpirimidinil, 5-azaspiro[2,4] heptanilpirimidinil, 2-azaspiro[3.3] heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3] heptanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanilpirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5] nonanilpirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanilpirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5] dekanilpirimidinil'i temsil eder.

Açıklayıcı bir şekilde, R^1 ifadesi bromo'yu temsil eder; ya da R^1 ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği fenil, piperidinilpirimidinil, piperazinilpirimidinil ya da morfolinilpirimidinil'i temsil eder.

R^1 ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, siyano(C_{1-6}) alkil, nitro(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, trifloromethil, trifloroetil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, okzo, amino, amino- (C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilsülfonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, bis[(C_{1-6}) alkil-sülfonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, (C_{2-6}) alkil- karboniloksi(C_{1-6}) alkil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil-metilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da bunun içinde tarif edildiği gibi ön ilaç kısım Ω, -(C_{1-6}) alkil-Ω, amino karbonil, aminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ve [(C_{1-6}) alkil] [N-(C_{1-6}) alkil] sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

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

R^1 ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekler, from floro, kloro, flörometil,

floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, trifluorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, asetilaminometil, metilsülfonilamino, N-metil-N-(metilsülfonil)amino, bis(metilsülfonil)amino, N-(karboksietil)-N-(metil)amino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, n-bütoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, etoksi- karbonilmetil, etoksi karboniletil, morfoliniletoksi karbonil, etoksi karbonil-metilidenil, metilsülfonilamino karbonil, asetilaminosülfonil, metoksiamino- karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, amino karbonil, amino-sülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^1 ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait uygun örnekler, metil, metilsülfonil, okzo, karboksi ve aminosülfonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R^1 ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil ile ornatılmıştır. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^1 ifadesi hidroksiisopropil ile ornatılmıştır, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il ile ornatılmıştır.

R^1 ifadesine ait seçilmiş değerler hidrojen, bromo, siyano, $-CO_2R^d$, metoksi karboniletil, etoksi karboniletil, hidroksibütinil, kloro fenil, hidroksi fenil, metilsülfonil fenil, aminometil fenil, aminoisopropil fenil, asetilaminometil fenil, asetil fenil, metoksi karbonil fenil, amino karbonil fenil, aminosülfonil fenil, asetilaminosülfonil fenil, (metoksi karbonil)(metil)pirrolidinil, okzopiperidinil, etoksi karbonilpiperidinil, metilsülfonilpiperazinil, morfolinil, metilsülfonil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, tert-bütoksi karbonil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, metoksi karbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil)[N-metil-N-(metilsülfonil)amino] pirazolil, metilindazolil, dimetilisokzazolil, hidroksiisopropiltiazolil, metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, floro piridinil, siyano piridinil, metil piridinil, (siyano)(metil) piridinil, dimetil piridinil, trifluorometil piridinil, etenil piridinil, hidroksiisopropil piridinil, metoksi piridinil, (metoksi)(metil) piridinil, isopropoksi piridinil, trifloroetoksi piridinil, (metil)(trifloroetoksi) piridinil, metilsülfonil piridinil, okzo piridinil, (metil)(okzo) piridinil, (dimetil)(okzo)

piridinil, amino piridinil, metilamino piridinil, dimetilamino piridinil, metoksietilamino piridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino piridinil, metilsülfonilamino piridinil, [bis(metilsülfonil)amino] piridinil, karboksi piridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil, floroisopropilpirimidinil, hidroksiisopropilpirimidinil, metoksipirimidinil, karboksisiklobütiloksipirimidinil, metiltiopirimidinil, metilsülfonilpirimidinil, okzopirimidinil, aminopirimidinil, dimetilamino pirimidinil, metoksietilamino pirimidinil, N-(karboksietil)-N-(metil)amino pirimidinil, karboksisiklopentilamino pirimidinil, karboksisiklopropilmetilamino pirimidinil, asetoksiisopropil pirimidinil, etoksi karboniletil pirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetil fenil, piperazinilmetil fenil, piridinilpiperazinil, karboksisiklohekzilpirazolil, karboksisiklohekzil piridinil, florometilsikloprop il pirimidinil, asetilaminometilsikloprop il pirimidinil, hidroksisiklobütil pirimidinil, karboksisiklopentil pirimidinil, karboksisiklohekzil pirimidinil, (karboksi)(metil)siklohekzil pirimidinil, (karboksi)(hidroksi)siklohekzil pirimidinil, karboksimetilsiklohekzil pirimidinil, etoksi karbonilsiklohekzil pirimidinil, (metoksi karbonil)(metil)siklohekzil pirimidinil, (etoksi karbonil)(metil)siklohekzil pirimidinil, karboksisiklohekzilpirazinil, karboksisiklohekzilmetil pirimidinil, karboksisiklohekzenil piridinil, karboksisiklohekzenil pirimidinil, etoksi karbonilsiklohekzenil pirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0] hekzanil piridinil, karboksibisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, etoksi karbonilbisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, karboksibisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, pirrolidinil piridinil, hidroksipirrolidinil piridinil, hidroksitetrahidropiranil piridinil, piperidinil piridinil, asetilpiperidinil piridinil, (karboksi)(metil)piperidinil piridinil, [(karboksi)(metil)piperidinil] (floro) piridinil, [(karboksi)(metil)piperidinil] (kloro) piridinil, piperazinil piridinil, (metil)(piperazinil) piridinil, siyanoetilpiperazinil piridinil, trifloroetilpiperazinil piridinil, metilsülfonilpiperazinil piridinil, metilsülfoniletilpiperazinil piridinil, okzopiperazinil piridinil, asetilpiperazinil piridinil, (tert-bütoksi karbonilpiperazinil)(metil) piridinil, karboksimetilpiperazinil piridinil, karboksietilpiperazinil piridinil, etoksi karbonilmetilpiperazinil piridinil, etoksi karboniletilpiperazinil piridinil, morfolinil piridinil, tiomorfolinil piridinil, okzotiomorfolinil piridinil, diokzotiomorfolinil piridinil, okzodiazepanil piridinil, florookzetanil pirimidinil, hidroksiokzetanil pirimidinil, hidroksiazetidinil pirimidinil, (hidroksi)(metil)azetidinil pirimidinil, karboksiazetidinil pirimidinil, (tert-bütoksi karbonil)(hidroksi)azetidinil pirimidinil. tetrazolilazetidinil pirimidinil, hidroksitetrahidrofuranil pirimidinil, hidroksipirrolidinil pirimidinil,

karboksipirrolidinil pirimidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinil pirimidinil, karboksimetilpirrolidinil pirimidinil, etoksi karbonilpirrolidinil pirimidinil, florotetrahidropiranil pirimidinil, hidroksitetrahidropiranil pirimidinil, difloropiperidinil pirimidinil, (siyano)(metil)piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(nitrometil)piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(metil)piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(trifloro metil)piperidinil pirimidinil, (hidroksimetil)(metil)piperidinil pirimidinil, metilsülfonilpiperidinil pirimidinil, okzopiperidinil pirimidinil, (formil)(metil)piperidinil pirimidinil, karboksipiperidinil pirimidinil, (karboksi)(floro)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metil)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(etil)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(trifloro metil)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(hidroksi)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(hidroksimetil)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metoksi)piperidinil pirimidinil, (amino)(karboksi)piperidinil pirimidinil, karboksimetilpiperidinil pirimidinil, metoksi karbonilpiperidinil pirimidinil, etoksi karbonilpiperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(floro)piperidinil pirimidinil, (metoksi karbonil)(metil)piperidinil pirimidinil, (etil)(metoksi karbonil)piperidinil pirimidinil, (isopropil)(metoksi karbonil)piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(metil)piperidinil pirimidinil, (n-bütoksi karbonil)(metil)piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(trifloro metil)piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(hidroksimetil)piperidinil pirimidinil, (metoksi)(metoksi karbonil)piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metoksi karbonil)piperidinil pirimidinil, (metil)(morfoliniletoksi karbonil)piperidinil pirimidinil, etoksi karbonilmetilpiperidinil pirimidinil, metilsülfonilamino karbonilpiperidinil pirimidinil, asetilaminosülfonilpiperidinil pirimidinil, metoksiamino karbonilpiperidinil pirimidinil, tetrazolilpiperidinil pirimidinil, hidroksiokzadiazolilpiperidinil pirimidinil, aminosülfonilpiperidinil pirimidinil, piperazinil pirimidinil, metilsülfonilpiperazinil pirimidinil, okzopiperazinil pirimidinil, karboksipiperazinil pirimidinil, karboksietilpiperazinil pirimidinil, tert-bütoksi karbonilpiperazinil pirimidinil, tetrazolilmetilpiperazinil pirimidinil, triokzohekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil pirimidinil, morfolinil pirimidinil, dimetilmorfolinil pirimidinil, hidroksimetilmorfolinil pirimidinil, karboksimorfolinil pirimidinil, (karboksi)(metil)morfolinil pirimidinil, karboksimetilmorfolinil pirimidinil, tiomorfolinil pirimidinil, diokzotiomorfolinil pirimidinil, karboksiazepanil pirimidinil, karboksiokzazepanil pirimidinil, okzodiazepanil pirimidinil, (okzodiazepanil)(trifloro metil) pirimidinil, (okzodiazepanil)(metoksi) pirimidinil, (metil)(okzo)diazepanil pirimidinil, diokzotiadiazepanil pirimidinil, hidroksiokzetanilpirazinil, (karboksi)(metil)piperidinilpirazinil, (etoksi karbonil)(metil)piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, karboksi-3-

azabisiklo[3.1.0] hekzanil piridinil, karboksi-3- azabisiklo[3.1.0] hekzanilpiridazinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, metoksi karbonil-3- azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, etoksi karbonil-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil- pirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil pirimidinil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo- [2.2.1] heptanil pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1] heptanil pirimidinil, karboksi-3- azabisiklo[4.1.0] heptanil piridinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, etoksi karbonil-3-azabisiklo- [4.1.0] heptanil pirimidinil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, metoksi karbonil-3- azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, etoksi karbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo- [3.2.1] oktanil pirimidinil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanil pirimidinil, karboksi-3- okza-7-azabisiklo[3.3.1] nonanil pirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2.3] hekzanil pirimidinil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3] hekzanil pirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2,4] heptanil pirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5] nonanil pirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanil pirimidinil ve (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5] dekanil pirimidinil'i içermektedir.

R^1 ifadesine ait açıklayıcı değerler bromo, aminosülfonil fenil, karboksi- piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metil)piperidinil pirimidinil, metilsülfonilpiperazinil pirimidinil, okzopiperazinil pirimidinil ve morfolinil pirimidinil'i içermektedir.

Tipik olarak, R^2 ifadesi hidrojen, halojen, triflorometil ya da $-OR^{a'}$'yı temsil eder; ya da R^2 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder.

R^2 radikali üzerindeki opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler C_{2-6} alkoksi karbonil'i içermektedir.

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

Birinci bir uygulamada, R^2 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^2 ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^2 ifadesi floro'yu temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^2 ifadesi kloro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^2 ifadesi triflorometil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada,

R^2 ifadesi $-OR^a$'yı temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^2 ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^2 ifadesi ornatılmamış metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^2 ifadesi ornatılmamış etil'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, R^2 ifadesi monoornatılmış metil ya da monoornatılmış etil'i temsil eder.

R^2'ye ait tipik değerler hidrojen, floro, kloro, triflorometil, $-OR^a$, metil ve etoksi karboniletil'i içermektedir.

Tipik olarak, R^3 ifadesi hidrojen, halojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder.

Birinci bir uygulamada, R^3 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^3 ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^3 ifadesi floro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^3 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^3 ifadesi metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^3 ifadesi etil'i temsil eder.

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

Uygun bir şekilde, R^5 ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

Bir birinci uygulamada, R^5 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^5 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil'i temsil eder.

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

Birinci bir uygulamada, R^6 ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^6 ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil ya da etil. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^6 ifadesi metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^6 ifadesi etil'i temsil eder.

R^a, R^b, R^c, R^d ya da R^e üzerinde ya da heterosiklik kısım $-NR^bR^c$ üzerinde uygun ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, amino(C_{1-6}) alkil, siyano, triflorometil, okzo, C_{2-6} alkil karbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkil karboniloksi, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, fenilamino, piridinilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil ve di(C_{1-6}) alkilamino karbonil'i içermektedir.

R^a, R^b, R^c, R^d ya da R^e üzerinde ya da heterosiklik kısım $-NR^bR^c$ üzerinde spesifik

ornatıklara ait tipik örnekler, floro, kloro, bromo, metil, etil, isopropil, metoksi, isopropoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metoksimetil, metiltio, etiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksietil, aminometil, siyano, triflorometil, okzo, asetil, karboksi, metoksi karbonil, etoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, asetoksi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilamino, piridinilamino, asetilamino, tert-bütoksi karbonilamino, asetilaminometil, metilsülfonilamino, amino karbonil, metilamino karbonil ve dimetilamino karbonil'i içermektedir.

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

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

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

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

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

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

Belirli bir bakış açısında, R^b ifadesi hidrojen ya da triflorometil'i temsil eder; ya da

burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil, C_{3-7} siklo alkil, C_{3-7} siklo alkil(C_{1-6}) alkil, aril, aril(C_{1-6}) alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil, C_{3-7} heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil, heteroaril ya da heteroaril(C_{1-6}) alkil'i temsil eder.

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

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

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

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

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

R^b ifadesi üzerinde spesifik ornatıklara ait seçilen örnekler, metoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, hidroksi, siyano, tert-bütoksi karbonil, dimetilamino ve tert-bütoksi karbonilamino'yu içermektedir.

R^b ifadesine ait spesifik değerleri hidrojen, metil, metoksietil, metiltioetil, metilsülfiniletil, metilsülfoniletil, hidroksietil, siyanoetil, dimetilaminoetil, tert-bütoksi karbonilaminoetil, dihidroksipropil, benzil, pirrolidinil, tert-bütoksi karbonilpirrolidinil ve morfolinilpropil'i

içermektedir.

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

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

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

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

R^c ifadesi üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, C_{2-6} alkil karbonil ve C_{2-6} alkoksi karbonil'i içermektedir.

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

R^c ifadesi üzerinde spesifik değerleri hidrojen, metil, siklobütil, siklopentil, siklohekzil, tetrahidropiranil, asetilpiperidinil ve tert-bütoksi karbonilpiperidinil'i içermektedir.

Uygun bir şekilde, R^c ifadesi hidrojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bir uygulamada, R^c ifadesi hidrojen olmaktadır. Başka bir uygulamada, R^c ifadesi C_{1-6} alkil, özellikle de metil ya da etil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^c ifadesi C_{3-7} siklo alkil'i temsil eder, örn. siklopropil, siklobütil, siklopentil ya da siklohekzil temsil eder.

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

Heterosiklik kısım $-NR^bR^c$ üzerinde uygun ornatıklara ait seçilen örnekler, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, amino(C_{1-6}) alkil, siyano, okzo, C_{2-6} alkil karbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksi karbonil, amino, C_{2-6} alkil karbonilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino ve amino karbonil'i içermektedir.

Heterosiklik kısım -NR^bR^c üzerinde spesifik ornatıklara ait seçilen örnekler, metil, metilsülfonil, hidroksi, hidroksimetil, aminometil, siyano, okzo, asetil, karboksi, etoksi karbonil, amino, asetilamino, asetilaminometil, tert-bütoksi karbonilamino, metilsülfonilamino ve amino karbonil'i içermektedir.

Kısım -NR^bR^c üzerinde spesifik değerler, azetidin-1-il, hidroksiazetidin-1-il, hidroksimetilazetidin-1-il, (hidroksi)(hidroksimetil)azetidin-1-il, aminometilazetidin-1-il, siyanoazetidin-1-il, karboksiazetidin-1-il, aminoazetidin-1-il, amino karbonilazetidin-1-il, .pirrolidin-1-il, aminometil.pirrolidin-1-il, okzo.pirrolidin-1-il, asetilaminometil.pirrolidin-1-il, tert-bütoksi karbonilamino.pirrolidin-1-il, okzookzazolidin-3-il, hidroksiisokzazolidin-2-il, tiazolidin-3-il, okzotiazolidin-3-il, diokzoisotiazolidin-2-il, piperidin-1-il, hidroksipiperidin-1-il, hidroksimetilpiperidin-1-il, aminopiperidin-1-il, asetilaminopiperidin-1-il, tert-bütoksi karbonilaminopiperidin-1-il, metilsülfonilaminopiperidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, metilpiperazin-1-il, metilsülfonilpiperazin-1-il, okzopiperazin-1-il, asetilpiperazin-1-il, etoksi karbonilpiperazin-1-il ve okzohomopiperazin-1-il'i içermektedir.

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

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

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

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

Bir uygulamada, R^d ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^d ifadesi ideal bir sekilde ornatılmamış C_{1-6} alkil'i temsil eder, örn. metil, etil, isopropil, 2-metilpropil ya da tert-bütil, özellikle de metil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^d terimi ideal bir sekilde ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder, örn. asetoksimetil, dimetilaminometil ve trifloroetil dahil olmak üzere ornatılmış metil ya da

ornatılmış etil. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^d ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder, özellikle de fenil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^d ifadesi monoornatılmış aril'i temsil eder, özellikle de metil fenil. Ayrıca bir bakış açısında, R^d ifadesi diornatılmış aril'i temsil eder, örn. dimetoksi fenil. Ayrıca bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder, örn. tienil, klorotienil, metiltienil, metilimidazolil ya da tiazolil. Başka bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} siklo alkil'i temsil eder, örn. siklopropil ya da siklobütil. Ayrıca bir uygulamada, R^d ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{3-7} heterosiklo alkil'i temsil eder, örn. tiazolidinil ya da okzotiazolidinil.

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

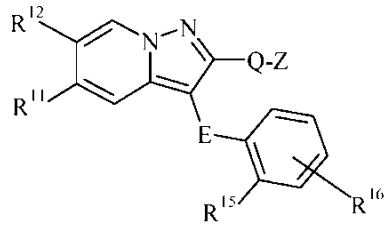
Uygun bir şekilde, R^e ifadesi, gruplarının herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği C_{1-6} alkil ya da aril'i temsil eder.

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

Bir uygulamada, R^e ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder, ideal bir şekilde ornatılmamış C_{1-6} alkil, örn. metil ya da propil, özellikle de metil. Başka bir uygulamada, R^e ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış aril'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^e ifadesi ornatılmamış aril'i temsil eder, özellikle de fenil. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^e ifadesi monoornatılmış aril'i temsil eder, özellikle de metil fenil. Ayrıca bir uygulamada, R^e ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış heteroaril'i temsil eder.

R^e ifadesi üzerinde seçilen değerler metil, propil ve metil fenil'i içermektedir.

Bunun içinde açıklanan bileşiklerin bir alt-sınıfı, formül (IIA)'ya ait bileşikler ile temsil edilmekte olup formül (IIB) bileşiklerini, ve bunların N-oksitleri, ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve bunların solvatları ve bunların glukuronid türevleri ve bunların ko-kristallerini içermektedir:



(IIA)

içerisinde

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

R^{12} ifadesi hidrojen, halojen, triflorometil ya da opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder;

R^{15} ve R^{16} ifadeleri bağımsız olarak hidrojen, halojen, siyano, nitro, C_{1-6} alkil, triflorometil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, arilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, C_{3-6} siklo alkil karbonil, C_{3-6} heterosiklo alkil karbonil, karboksi, C_{2-6} alkoksi karbonil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkilaminosülfonil ya da di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil'i temsil eder; ve

E, Q ve Z ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

R^{11} ifadesi üzerinde mevcut olabildiği opsiyonel ornatıklara ait örnekler, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, siyano(C_{1-6}) alkil, nitro, nitro(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-3} alkilendioksi, C_{1-6} alkoksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, okzo, amino, amino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6})

alkilamino, hidroksi(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkoksiamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, [(C_{1-6})alkoksi] (hidroksi)(C_{1-6}) alkilamino, [(C_{1-6}) alkiltio] (hidroksi)(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, di(C_{1-6}) alkilamino(C_{1-6}) alkilamino, N-[di(C_{1-6}) alkilamino(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, hidroksi(C_{1-6}) alkil(C_{3-7})siklo alkilamino, (hidroksi)[(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil] amino, (C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, okzo(C_{3-7})heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilheteroarilamino, heteroaril(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6}) alkilheteroaril(C_{1-6}) alkilamino, C_{2-6} alkil karbonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{2-6}) alkil karbonil] amino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{3-6} alkenil karbonilamino, bis[(C_{3-6})alkenil karbonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{3-7})siklo alkil karbonil] amino, C_{2-6} alkoksi karbonilamino, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkilamino karbonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, bis[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi- (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, (C_{3-7})siklo alkil karbonil, fenil karbonil, (C_{2-6}) alkil karboniloksi(C_{1-6}) alkil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonilmetilidenil, bunun içinde tarif edildiği gibi bir karboksilik asit izosteri ya da ön ilaç kısım Ω, -C($_{1-6}$) alkil-Ω, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, hidroksi(C_{1-6}) alkilamino- karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, amino karbonil(C_{1-6}) alkil, aminosülfonil, di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ve [(C_{1-6}) alkil] [N-(C_{1-6}) alkil] -sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{11} ifadesi üerinde belirli ornatıklara ait örnekler, floro, kloro, bromo, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, isobütil, tert-bütil, diflorometil, triflorometil, difloroetil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metilendioksi, etilendioksi, metoksimetil, metoksietil, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metil amino, etil amino, dimetil amino, hidroksietil amino, hidroksipropil amino, (hidroksi)(metil)propil amino, metoksi amino, metoksietil amino, (hidroksi)(metoksi)(metil)propil amino, (hidroksi)(metiltio)bütil amino, N-(hidroksietil)-N-(metil) amino, dimetil aminoetil amino, (dimetil amino)(metil)propil amino, N- (dimetil aminoetil)-N-(hidroksietil) amino, hidroksimetilsiklopentil amino, hidroksisiklobütilmetil

amino, (siklopropil)(hidroksi)propil amino, morfoliniletil amino, okzopirrolidinilmetil amino, etilokzadiazolil amino, metiltiadiazolil amino, tiazolilmetil amino, tiazoliletil amino, pirimidinilmetil amino, metilpirazolilmetil amino, asetil amino, N-asetil-N-metil amino, N-isopropil karbonil-N-metil- amino, asetil aminometil, etenil karbonil amino, bis(etenil karbonil) amino, N-siklopropil karbonil-N-metil amino, metoksi karbonil amino, etoksi karbonil amino, tert-bütoksi karbonil amino, metoksi karboniletil amino, etil amino karbonil amino, bütil amino karbonil amino, metilsülfonil amino, N-metil-N-(metilsülfonil) amino, bis(metilsülfonil) amino, N-(karboksimetil)-N-metil amino, N-(karboksietil)-N-metil amino, karboksisiklopentil amino, karboksisiklopropilmetil amino, formil, asetil, isopropil karbonil, siklobütil karbonil, fenil karbonil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, n-bütoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, morfoliniletoksi karbonil, etoksi karbonilmetilidenil, metilsülfonil amino karbonil, asetil aminosülfonil, metoksi amino karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, amino karbonil, metil amino karbonil, hidroksietil amino karbonil, dimetil amino karbonil, amino karbonilmetil, aminosülfonil, metil aminosülfonil, dimetil aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil'i içermektedir.

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

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

Bunun içinde tartışılan formül (IIA) bileşiklerinin çeşitli uygulamaları ve bakış açıları aşağıda verilmektedir.

Birinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi bromo'yu temsil eder.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On birinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazolil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış

siklopropil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklobütil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklopentil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilpirazinil-'i temsil eder.

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

On üçüncü bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dördüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait beşinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinil- piridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait altıncı bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiomorfolinilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yedinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanilpiridinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait sekizinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait dokuzuncu bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azetidinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait onuncu bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidrofuranil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on birinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış pirrolidinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tetrahidropiranil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on üçüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dördüncü bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperazinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on beşinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on altıncı bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış

tiomorfolinil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on yedinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış azepanil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on sekizinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzazepanil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait on dokuzuncu bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış diazepanil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirminci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış tiadiazepanil pirimidinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi birinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış okzetanilpirazinil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait yirmi ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış piperidinilpirazinil-'i temsil eder.

On dördüncü bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})- heterosiklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfolinilmetiltienil-'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış morfoliniletilpirazolil-'i temsil eder.

On beşinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-heterosikloalkenil-heteroaril-'i temsil eder.

On altıncı uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})-heterobisiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

On yedinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})-spiroheterosiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

On sekizinci bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})-siklo alkil(C_{1-6}) alkil-heteroaril- temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış siklohekzilmetil pirimidinil-'i temsil eder.

On dokuzuncu bir uygulamada, R^{11} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})- bisiklo alkil-heteroaril-'i temsil eder.

Uygun olarak, R^{11} ifadesi bromo ya da siyano'yu temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği R^{11} ifadesi etil, bütinil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, indazolil, isokzazolil, tiazolil, imidazolil, piridinil, kinolinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirrolidinilmetil fenil, piperazinilmetil fenil, piridinilpiperazinil, siklohekzilpirazolil, siklohekzilpiridinil,

siklopropil pirimidinil, siklobütil pirimidinil, siklopentil pirimidinil, siklohekzil- pirimidinil, siklohekzilpirazinil, siklohekzilmetil pirimidinil, siklohekzenilpiridinil, siklohekzenil pirimidinil, bisiklo[3.1.0] hekzanilpiridinil, bisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, bisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, bisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, pirrolidinilpiridinil, tetrahidropiranilpiridinil, piperidinilpiridinil, piperazinilpiridinil, morfolinilpiridinil, tiomorfolinilpiridinil, diazepanilpiridinil, okzetanil pirimidinil, azetidinil pirimidinil, tetrahidrofuranil pirimidinil, pirrolidinil pirimidinil, tetrahidropiranil pirimidinil, piperidinil pirimidinil, piperazinil pirimidinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil pirimidinil, morfolinil pirimidinil, tiomorfolinil pirimidinil, azepanil pirimidinil, okzazepanil pirimidinil, diazepanil pirimidinil, tiadiazepanil pirimidinil, okzetanilpirazinil, piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, 3-azabisiklo[3.1.0] -hekzanilpiridinil, 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanilpiridazinil, 3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil pirimidinil, 3-azabisiklo[3.1.1] heptanil pirimidinil, 3-azabisiklo[4.1.0] heptanilpiridinil, 3-azabisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, 2-okzabisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, 3-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, 8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, 3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanil pirimidinil, 3-okza-7-azabisiklo[3.3.1] -nonanil pirimidinil, 5-azaspiro[2.3] hekzanil pirimidinil, 5-azaspiro[2,4] heptanil pirimidinil, 2-azaspiro[3.3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5] nonanil pirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanil pirimidinil ya da 2,4,8-triazaspiro[4.5] dekanil pirimidinil'i temsil eder.

Açıklayıcı bir şekilde, R^{11} ifadesi bromo'yu temsil eder; ya da burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği R^{11} ifadesi fenil, piperidinil pirimidinil, piperazinil pirimidinil ya da morfolinil pirimidinil'i temsil eder.

R^{11} ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, siyano(C_{1-6}) alkil, nitro(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, trifloro metil, trifloroetil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, okzo, amino, amino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] amino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilsülfonilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, bis[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, formil, C_{2-6} alkil karbonil, (C_{2-6}) alkil karboniloksi(C_{1-6}) alkil,

karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonilmetilidenil, bir karboksilik asit izoster ya da bunun içinde tarif edildiği gibi ön ilaç kısım Ω, -(C_{1-6}) alkil-Ω, amino karbonil, aminosülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ve [(C_{1-6}) alkil] [N-(C_{1-6}) alkil] sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{11} ifadesi üzerinde opsiyonel ornatıklara ait uygun örnekler, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsülfonil, okzo, karboksi ve aminosülfonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{11} ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait tipik örnekler, floro, kloro, florometil, floroisopropil, siyano, siyanoetil, nitrometil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfoniletil, okzo, amino, aminometil, aminoisopropil, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, asetilaminometil, metilsülfonilamino, N-metil-,N-(metilsülfonil)amino, bis(metilsülfonil)amino, N-(karboksietil)-N-(metil)amino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, formil, asetil, asetoksiisopropil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, n-bütoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, morfoliniletoksi karbonil, etoksi karbonilmetilidenil, metilsülfonilamino karbonil, asetilaminosülfonil, metoksiamino karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, amino karbonil, aminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

R^{11} ifadesi üzerinde belirli ornatıklara ait uygun örnekler, metil, metilsülfonil, okzo, karboksi ve aminosülfonil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R^{11} ifadesi ornatılmış by hidroksi(C_{1-6}) alkil olmaktadır. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{11} ifadesi ornatılmış by hidroksiisopropil, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il olmaktadır.

R^{11} ifadesinin seçilen değerleri, bromo, siyano, metoksi karboniletil, etoksi karboniletil, hidroksibütinil, kloro fenil, hidroksi fenil, metilsülfonil fenil, aminometil fenil, aminoisopropil fenil, asetilaminometil fenil, asetil fenil, metoksi karbonil fenil, amino karbonil fenil, aminosülfonil fenil, asetilaminosülfonil fenil, (metoksi

karbonil)(metil)pirrolidinil, okzo piperidinil, etoksi karbonil piperidinil, metilsülfonilpiperazinil, morfolinil, metilsülfonil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, asetil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, tert-bütoksi karbonil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, metoksi karbonilmetil-1,2,3,6-tetrahidro piridinil, benzofuril, tienil, indolil, pirazolil, metilpirazolil, dimetilpirazolil, (metil)[N-metil-N-(metilsülfonil)amino] pirazolil, metilindazolil, dimetilisokzazolil, hidroksiisopropiltiazolil, metilimidazolil, dimetilimidazolil, piridinil, floro piridinil, siyano piridinil, metil piridinil, (siyano)(metil) piridinil, dimetil piridinil, triflorometil piridinil, etenil piridinil, hidroksiisopropil piridinil, metoksi piridinil, (metoksi)(metil) piridinil, isopropoksi piridinil, trifloroetoksi piridinil, (metil)(trifloroetoksi) piridinil, metilsülfonil piridinil, okzo piridinil, (metil)(okzo) piridinil, (dimetil)(okzo) piridinil, amino piridinil, metilamino piridinil, dimetilamino piridinil, metoksietilamino piridinil, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino piridinil, metilsülfonilamino piridinil, [bis(metilsülfonil)amino] piridinil, karboksi piridinil, kinolinil, hidroksipiridazinil, pirimidinil, floroisopropil pirimidinil, hidroksiisopropil pirimidinil, metoksi pirimidinil, karboksisiklobütiloksi pirimidinil, metiltio pirimidinil, metilsülfonil pirimidinil, okzo pirimidinil, amino pirimidinil, dimetilamino pirimidinil, metoksietilamino pirimidinil, N-(karboksietil)-N-(metil)amino pirimidinil, karboksisiklopentilamino pirimidinil, karboksisiklopropilmetilamino pirimidinil, asetoksiisopropil pirimidinil, etoksi karboniletil pirimidinil, hidroksipirazinil, hidroksiisopropilpirazinil, pirrolidinilmetil fenil, piperazinilmetil fenil, piridinilpiperazinil, karboksisiklohekzilpirazolil, karboksisiklohekzil piridinil, florometilsiklopropil pirimidinil, asetilaminometilsiklopropil pirimidinil, hidroksisiklobütil pirimidinil, karboksisiklopentil pirimidinil, karboksisiklohekzil pirimidinil, (karboksi)(metil)siklohekzil pirimidinil, (karboksi)(hidroksi)siklohekzil pirimidinil, karboksimetilsiklohekzil pirimidinil, etoksi karbonilsiklohekzil pirimidinil, (metoksi karbonil)(metil)siklohekzil pirimidinil, (etoksi karbonil)(metil)siklohekzil pirimidinil, karboksisiklohekzilpirazinil, karboksisiklohekzilmetil pirimidinil, karboksisiklohekzenil piridinil, karboksisiklohekzenil pirimidinil, etoksi karbonilsiklohekzenil pirimidinil, karboksibisiklo[3.1.0] hekzanil piridinil, karboksibisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, etoksi karbonilbisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, karboksibisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, karboksibisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, pirrolidinil piridinil, hidroksipirrolidinil piridinil, hidroksitetrahidropiranil piridinil, piperidinil piridinil, asetil piperidinil piridinil, (karboksi)(metil) piperidinil piridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil] (floro) piridinil, [(karboksi)(metil) piperidinil] (kloro) piridinil, piperazinil piridinil, (metil)(piperazinil)

piridinil, siyanoetilpiperazinil piridinil, trifloroetilpiperazinil piridinil, metilsülfonilpiperazinil piridinil, metilsülfoniletilpiperazinil piridinil, okzopiperazinil piridinil, asetilpiperazinil piridinil, (tert-bütoksi karbonilpiperazinil)(metil) piridinil, karboksimetilpiperazinil piridinil, karboksietilpiperazinil piridinil, etoksi karbonilmetilpiperazinil piridinil, etoksi karboniletilpiperazinil piridinil, morfolinil piridinil, tiomorfolinil piridinil, okzotiomorfolinil piridinil, diokzotiomorfolinil piridinil, okzodiazepanil piridinil, florookzetanil pirimidinil, hidroksiokzetanil pirimidinil, hidroksiazetidinil pirimidinil, (hidroksi)(metil)azetidinil pirimidinil, karboksiazetidinil pirimidinil, (tert-bütoksi karbonil)(hidroksi)azetidinil pirimidinil, tetrazolilazetidinil pirimidinil, hidroksitetrahidrofuranil pirimidinil, hidroksipirrolidinil pirimidinil, karboksipirrolidinil pirimidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinil pirimidinil, karboksimetilpirrolidinil pirimidinil, etoksi karbonilpirrolidinil pirimidinil, florotetrahidropiranil pirimidinil, hidroksitctrahidropiranil pirimidinil, difloro piperidinil pirimidinil, (siyano)(metil) piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(nitrometil) piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(metil) piperidinil pirimidinil, (hidroksi)(trifloрometil) piperidinil pirimidinil, (hidroksimetil)(metil) piperidinil pirimidinil, metilsülfonil piperidinil pirimidinil, okzo piperidinil pirimidinil, (formil)(metil) piperidinil pirimidinil, karboksi piperidinil pirimidinil, (karboksi)(floro) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metil) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(etil) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(trifloрometil) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(hidroksi) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(hidroksimetil) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metoksi) piperidinil pirimidinil, (amino)(karboksi) piperidinil pirimidinil, karboksimetil piperidinil pirimidinil, metoksi karbonil piperidinil pirimidinil, etoksi karbonil piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(floro) piperidinil pirimidinil, (metoksi karbonil)(metil) piperidinil pirimidinil, (etil)(metoksi karbonil) piperidinil pirimidinil, (isopropil)(metoksi karbonil) piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(metil) piperidinil pirimidinil, (n-bütoksi karbonil)(metil) piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(trifloрometil) piperidinil pirimidinil, (etoksi karbonil)(hidroksimetil) piperidinil pirimidinil, (metoksi)(metoksi karbonil) piperidinil pirimidinil, (karboksi)(metoksi karbonil) piperidinil pirimidinil, (metil)(morfoliniletoksi karbonil) piperidinil pirimidinil, etoksi karbonilmetil piperidinil pirimidinil, metilsülfonilamino karbonil piperidinil pirimidinil, asetilaminosülfonil piperidinil pirimidinil, metoksiamino karbonil piperidinil pirimidinil, tetrazolil piperidinil pirimidinil, hidroksiokzadiazolil piperidinil pirimidinil, aminosülfonil piperidinil pirimidinil, piperazinil pirimidinil, metilsülfonilpiperazinil pirimidinil, okzopiperazinil pirimidinil, karboksipiperazinil pirimidinil, karboksietilpiperazinil

pirimidinil, tert-bütoksi karbonilpiperazinil pirimidinil, tetrazolilmetilpiperazinil pirimidinil, triokzohekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil pirimidinil, morfolinil pirimidinil, dimetilmorfolinil pirimidinil, hidroksimetilmorfolinil pirimidinil, karboksimorfolinil pirimidinil, (karboksi)(metil)morfolinil pirimidinil, karboksimetilmorfolinil pirimidinil, tiomorfolinil pirimidinil, diokzotiomorfolinil pirimidinil, karboksiazepanil pirimidinil, karboksiokzazepanil pirimidinil, okzodiazepanil pirimidinil, (okzodiazepanil)(triflorometil) pirimidinil, (okzodiazepanil)(metoksi) pirimidinil, (metil)(okzo)diazepanil pirimidinil, diokzotiadiazepanil pirimidinil, hidroksiokzetanilpirazinil, (karboksi)(metil) piperidinilpirazinil, (etoksi karbonil)(metil) piperidinilpirazinil, morfolinilmetiltienil, morfoliniletilpirazolil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil piridinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanilpiridazinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, metoksi karbonil-3- azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, etoksi karbonil-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil pirimidinil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil pirimidinil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo-[2.2.1] heptanil pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1] heptanil pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil piridinil, karboksi-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil pirimidinil, etoksi karbonil-3-azabisiklo-[4.1.0] heptanil pirimidinil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2] oktanil pirimidinil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, etoksi karbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil pirimidinil, 3-okza-8-azabisiklo- [3.2.1] oktanil pirimidinil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanil pirimidinil, karboksi-3-okza-7-azabisiklo[3.3.1] nonanil pirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2.3] hekzanil pirimidinil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3] hekzanil pirimidinil, karboksi-5-azaspiro[2,4] heptanil pirimidinil, karboksi-2-azaspiro[3.3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.3] heptanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanil pirimidinil, 2-okza-6-azaspiro[3,5] nonanil pirimidinil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanil pirimidinil ve (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5] dekanil pirimidinil'i içermektedir.

R^{11} ifadesinin açıklayıcı değerleri, bromo, aminosülfonil fenil, karboksipiperidinil pirimidinil, (karboksi)(metil)piperidinil pirimidinil, metilsülfonilpiperazinil pirimidinil, okzopiperazinil pirimidinil ve morfolinil pirimidinil'i içermektedir.

R^{12} radikali üzerindeki opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler C_{2-6} alkoksi karbonil'i

içermektedir.

R^{12} radikali üzerindeki opsiyonel ornatıklara ait tipik örnekler etoksi karbonil'i içermektedir.

Birinci bir uygulamada, R^{12} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{12} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{12} ifadesi floro'yu temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^{12} ifadesi kloro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^{12} ifadesi triflorometil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{12} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{12} ifadesi ornatılmamış metil'i temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^{12} ifadesi ornatılmamış etil'i temsil eder. Ayrıca bir bakış açısında, R^{12} ifadesi monoornatılmış metil ya da monoornatılmış etil'i temsil eder.

R^{12} ifadesinin tipik değerleri hidrojen, floro, kloro, triflorometil, metil ve etoksi karboniletil'i içermektedir.

Tipik olarak, R^{15} ve R^{16} ifadeleri bağımsız olarak hidrojen, floro, kloro, bromo, siyano, nitro, metil, isopropil, triflorometil, hidroksi, metoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, amino, metilamino, tert-bütilamino, dimetilamino, fenilamino, asetilamino, metilsülfonilamino, formil, asetil, siklopropil karbonil, azetidinil karbonil, pirrolidinil karbonil, piperidinil karbonil, piperazinil karbonil, morfolinil karbonil, karboksi, metoksi karbonil, amino karbonil, metilamino karbonil, dimetilamino karbonil, aminosülfonil, metilaminosülfonil ve dimetilaminosülfonil'i temsil eder.

R^{15} ifadesinin tipik değerleri, hidrojen, halojen, C_{1-6} alkil, triflorometil, C_{1-6} alkoksi, diflorometoksi ve triflorometoksi'i içermektedir.

Birinci bir uygulamada, R^{15} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{15} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{15} ifadesi floro'yu temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{15} ifadesi kloro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^{15} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{15} ifadesi metil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{15} ifadesi triflorometil'i temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^{15} ifadesi C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{15} ifadesi metoksi'yi temsil eder. Altıncı bir uygulamada, R^{15} ifadesi diflorometoksi'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, R^{15} ifadesi triflorometoksi'i temsil eder.

R^{15} ifadesinin seçilen değerleri, hidrojen, floro, kloro, metil, triflorometil, metoksi, diflorometoksi ve triflorometoksi'i içermektedir.

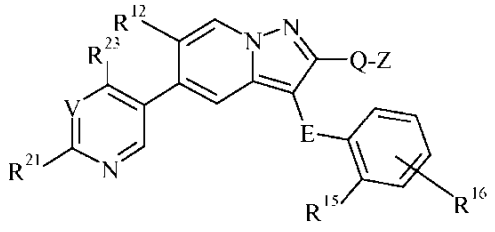
R^{16} ifadesinin tipik değerleri hidrojen, halojen, siyano, C_{1-6} alkil, triflorometil, diflorometoksi ve amino'yu içermektedir.

Birinci bir uygulamada, R^{16} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{16} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{16} ifadesi floro'yu temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{16} ifadesi kloro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^{16} ifadesi siyano'yu temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{16} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{16} ifadesi metil'i temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^{16} ifadesi triflorometil'i temsil eder. Altıncı bir uygulamada, R^{16} ifadesi diflorometoksi'yi temsil eder. Yedinci bir uygulamada, R^{16} ifadesi amino'yu temsil eder.

R^{16} ifadesinin seçilen değerleri hidrojen, floro, kloro, siyano, metil, triflorometil, diflorometoksi ve amino'yu içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R^{16} ifadesi, R^{15} tamsayısına göre fenilin para-pozisyonuna bağlanır.

Aynı zamanda bunun içinde aşağıdaki formüle uygun bileşikler ve bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve solvatları, bunların glukuronid türevleri ve bunların ko-kristalleri açıklanmaktadır:



İçerisinde

V ifadesi C-R^{22} ya da N temsil eder;

R^{21} ifadesi, hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, C_{1-6} alkil, triflorometil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkil, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, amino, amino(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6})- alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil]

amino, C_{2-6} alkil karbonilamino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonilamino, N-[(C_{1-6})- alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino(C_{1-6}) alkil, formil, C_{2-6} alkil karbonil, (C_{2-6}) alkil karboniloksi(C_{1-6}) alkil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonilmetilidenil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkilaminosülfonil, di(C_{1-6}) alkilamino sülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfoksiminil ya da [(C_{1-6}) alkil] [N-(C_{1-6}) alkil] sülfoksiminil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C_{3-7})siklo alkil, (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil, (C_{4-7})sikloalkenil, (C_{4-9})bisiklo alkil, (C_{3-7})heterosiklo alkil, (C_{3-7})heterosikloalkenil, (C_{4-9})heterobisiklo alkil ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil'i temsil eder;

R^{22} ifadesi hidrojen, halojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder;

R^{23} ifadesi hidrojen, C_{1-6} alkil, triflorometil ya da C_{1-6} alkoksi'i temsil eder; ve

E, Q, Z, R^{12}, R^{15} ve R^{16} ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

Bir uygulamada, V ifadesi C-R^{22}'yi temsil eder. Başka bir uygulamada, V ifadesi N'yi temsil eder.

Tipik olarak, R^{21} ifadesi hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, siyano, C_{1-6} alkil, triflorometil, C_{2-6} alkenil, hidroksi, hidroksi(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkoksi, trifloroetoksi, karboksi(C_{3-7})siklo alkiloksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, (C_{1-6})alkoksi(C_{1-6}) alkilamino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[hidroksi(C_{1-6}) alkil] -amino, N-[(C_{1-6}) alkil] -N-[karboksi(C_{1-6}) alkil] amino, karboksi(C_{3-7})siklo alkilamino, karboksi(C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkilamino, C_{1-6} alkilsülfonilamino, (C_{2-6}) alkil karboniloksi(C_{1-6}) alkil, karboksi, morfolinil(C_{1-6})alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil ya da C_{2-6} alkoksi karbonilmetilidenil'i temsil eder; ya da R^{21} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği (C_{3-7})siklo alkil, (C_{3-7})siklo alkil-(C_{1-6}) alkil, (C_{4-7})sikloalkenil, (C_{4-9})bisiklo alkil, (C_{3-7})heterosiklo alkil, (C_{4-9})heterobisiklo alkil ya da (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{21} ifadesi, burada grubun bir ya da daha fazla ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği (C_{3-7})heterosiklo alkil temsil eder.

İçerisinde R^{21} ifadesi, opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grubun bir ya da daha fazla ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil, siklohekzil ve sikloheptil içermektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})siklo alkil(C_{1-6}) alkil grubunu temsil eder, bir tipik değer, burada grubun bir ya da daha fazla ornatıklar ile opsiyonel olarak ornatılabildiği siklohekzilmetil olmaktadır.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-7})sikloalkenil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği siklobütenil, siklopentenil, siklohekzenil ve sikloheptenil içermektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})bisiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği bisiklo[3.1.0] hekzanil, bisiklo[4.1.0] heptanil ve bisiklo[2.2.2] oktanil içermektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{3-7})heterosiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği okzetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirrolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, hekzahidro-[1,2,5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, okzazepanil, diazepanil ve tiadiazepanil içermektedir.

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

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

İçerisinde R^{21} ifadesi opsiyonel olarak ornatılmış (C_{4-9})spiroheterosiklo alkil grubunu temsil eder, tipik değerler, burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya

da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği 5-azaspiro[2.3] hekzanil, 5-azaspiro[2.4] heptanil, 2-azaspiro[3.3] -heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.3] heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanil, 2-okza-6-azaspiro[3.5] nonanil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanil ve 2,4,8-triazaspiro[4.5] -dekanil içermektedir.

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

Uygun olarak, R^{21} ifadesi burada grupların herhangi birisinin opsiyonel olarak bir ya da daha fazla ornatıklar ile ornatılabildiği piperidinil, piperazinil ya da morfolinil'i temsil eder.

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

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

R^{21} üzerinde belirli ornatıklara ait seçilen örnekler, floro, floro metil, kloro, bromo, siyano, siyanometil, siyanoetil, nitro, nitrometil, metil, etil, isopropil, triflorometil, trifloroetil, etenil, hidroksi, hidroksimetil, metoksi, etoksi, diflorometoksi, triflorometoksi, trifloroetoksi, metiltio, metilsülfonil, metilsülfonilmetil, metilsülfoniletil, okzo, amino, metilamino, dimetilamino, asetilamino, asetilaminometil, metoksi karbonilamino, etoksi karbonilamino, tert-bütoksi karbonilamino, metilsülfonilamino, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, n-bütoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, morfolinil etoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, etoksi karbonilmetilidenil, asetilaminosülfonil, metoksiamino karbonil, tetrazolil, tetrazolilmetil, hidroksiokzadiazolil, amino karbonil, metilamino karbonil, dimetilamino karbonil, metilsülfonilamino karbonil, aminosülfonil, metilaminosülfonil, dimetilaminosülfonil, metilsülfoksiminil ve (metil)(N-metil)sülfoksiminil arasından bağımsız olarak seçilen bir, iki ya da üç ornatıkları içermektedir.

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

Tipik olarak, R^{21} ifadesi hidrojen, floro, floroisopropil, siyano, metil, triflorometil, etenil, hidroksi, hidroksiisopropil, metoksi, isopropoksi, trifloroetoksi, karboksisiklobütiloksi, metiltio, metilsülfonil, amino, metilamino, dimetilamino, metoksietilamino, N-(hidroksietil)-N-(metil)amino, N-[karboksietil] -N-metilamino, karboksisiklopentilamino, karboksisiklopropilmetilamino, metilsülfonilamino, asetoksiisopropil, karboksi, etoksi karboniletil, florometilsiklopropil, asetilaminometilsiklopropil, hidroksisiklobütil, karboksisiklopentil, karboksisiklohekzil, (karboksi)(metil)siklohekzil, (karboksi)(hidroksi)siklohekzil, karboksimetilsiklohekzil, etoksi karbonilsiklohekzil, (metoksi karbonil)(metil)siklohekzil, (etoksi karbonil)(metil)siklohekzil, karboksisiklohekzilmetil, karboksisiklohekzenil, etoksi karbonilsiklohekzenil, karboksibisiklo[3.1.0] hekzanil, etoksi karbonilbisiklo[3.1.0] hekzanil, karboksibisiklo[4.1.0] heptanil, karboksibisiklo[2.2.2] oktanil, florookzetanil, hidroksiokzetanil, hidroksiazetidinil, (hidroksi)(metil)azetidinil, karboksiazetidinil, (tert-bütoksi karbonil)(hidroksi)azetidinil, tetrazolilazetidinil, hidroksitetrahidrofuranil, pirrolidinil, hidroksipirrolidinil, karboksipirrolidinil, (karboksi)(metil)pirrolidinil,

karboksimetilpirrolidinil, etoksi karbonilpirrolidinil, florotetrahidropiranil, hidroksitetrahidropiranil, piperidinil, difloro piperidinil, (siyano)(metil) piperidinil, (hidroksi)(nitrometil) piperidinil, (hidroksi)(metil) piperidinil, (hidroksi)(trifloro metil) piperidinil, (hidroksimetil)(metil) piperidinil, metilsülfonil piperidinil, okzo piperidinil, (formil)(metil) piperidinil, asetil piperidinil, karboksi piperidinil, (karboksi)(floro) piperidinil, (karboksi)(metil) piperidinil, (karboksi)(etil) piperidinil, (karboksi)(trifloro metil) piperidinil, (karboksi)(hidroksi) piperidinil, (karboksi)(hidroksimetil) piperidinil, (karboksi)(metoksi) piperidinil, (amino)(karboksi) piperidinil, karboksimetil piperidinil, metoksi karbonil piperidinil, (metoksi karbonil)(metil) piperidinil, (etil)(metoksi karbonil) piperidinil, (isopropil)(metoksi karbonil) piperidinil, (metoksi)(metoksi karbonil) piperidinil, (karboksi)(metoksi karbonil) piperidinil, etoksi karbonil piperidinil, (etoksi karbonil)(floro) piperidinil, (etoksi karbonil)(metil) piperidinil, (etoksi karbonil)(trifloro metil) piperidinil, (etoksi karbonil)(hidroksimetil) piperidinil, (n-bütoksi karbonil)(metil) piperidinil, (metil)(morfoliniletoksi karbonil) piperidinil, etoksi karbonilmetil piperidinil, metilsülfonilamino karbonil piperidinil, asetilaminosülfonil piperidinil, metoksiamino karbonil piperidinil, tetrazolil piperidinil, hidroksiokzadiazolil piperidinil, aminosülfonil piperidinil, piperazinil, siyanoetilpiperazinil, trifloroetilpiperazinil, metilsülfonilpiperazinil, metilsülfoniletilpiperazinil, okzopiperazinil, asetilpiperazinil, karboksipiperazinil, tert-bütoksi karbonil piperazinil, karboksimetilpiperazinil, karboksietilpiperazinil, etoksi karbonilmetilpiperazinil, etoksi karboniletilpiperazinil, tetrazolilmetilpiperazinil, triokzohekzahidro[1.2.5] tiadiazol[2,3-α] pirazinil, morfolinil, dimetilmorfolinil, hidroksimetilmorfolinil, karboksimorfolinil, (karboksi)(metil)morfolinil, karboksimetilmorfolinil, tiomorfolinil, okzotiomorfolinil, diokzotiomorfolinil, karboksiazepanil, karboksiokzazepanil, okzodiazepanil, (metil)(okzo)diazepanil, diokzotiadiazepanil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil, (karboksi)(metil)-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil, etoksi karbonil-3-azabisiklo[3.1.0] hekzanil, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil, karboksi-2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptanil, karboksi-3-azabisiklo[3.1.1] heptanil, karboksi-3-azabisiklo-[4.1.0] heptanil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil, etoksi karbonil-3-azabisiklo[4.1.0] heptanil, (hidroksi)(metil)(okzo)-2-okzabisiklo[2.2.2] oktanil, karboksi-3-azabisiklo[3.2.1] oktanil, metoksi karbonil-3-azabisiklo[3.2.1] oktanil, okzo-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil, etoksi karbonilmetilidenil-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil, 3-okza-8-azabisiklo[3.2.1] oktanil, okzo-3,6-diazabisiklo[3.2.2] nonanil,

karboksi-3-okza-7-azabisiklo[3.3.1] nonanil, karboksi-5-azaspiro[2.3] hekzanil, (karboksi)(metil)-5-azaspiro[2.3] hekzanil, karboksi-5-azaspiro[2.4] heptanil, karboksi-2-azaspiro[3.3] heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.3] heptanil, 2-okza-6-azaspiro[3.4] oktanil, 2-okza-6-azaspiro[3.5] nonanil, 2-okza-7-azaspiro[3.5] nonanil ya da (diokzo)(metil)-2,4,8-triazaspiro[4.5] dekanil'i temsil eder.

R^{21} ifadesine ait açıklayıcı değerler, karboksipiperidinil, (karboksi)(metil)piperidinil, metilsülfonilpiperazinil, okzopiperazinil ve morfolinil'i içermektedir.

Belirli bir uygulamada, R^{21} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{21} ifadesi hidroksiisopropil'i temsil eder, özellikle de 2-hidroksiprop-2-il.

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

Uygun bir şekilde, R^{22} ifadesi hidrojen, kloro ya da metil'i temsil eder.

Tipik olarak, R^{22} ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

Bir uygulamada, R^{22} ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^{22} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^{22} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{22} ifadesi floro'yu temsil eder. Uygulamaya ait başka bir bakış açısında, R^{22} ifadesi kloro'yu temsil eder.

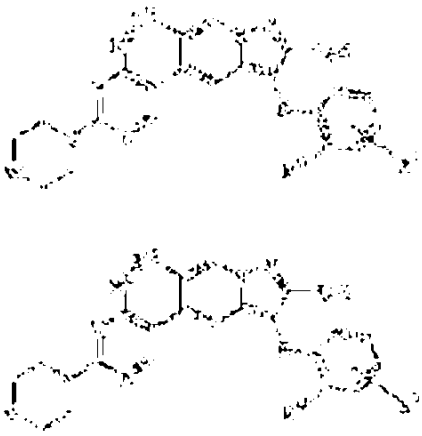
Genel olarak, R^{23} ifadesi hidrojen ya da C_{1-6} alkil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{23} ifadesi hidrojen, metil, triflorometil ya da metoksi'yi temsil eder.

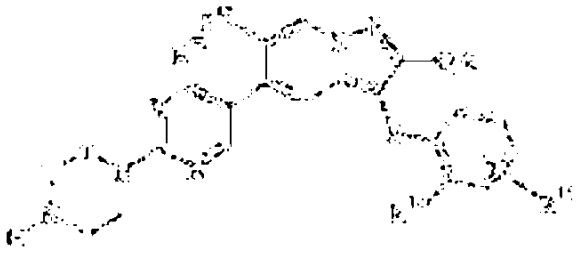
Tipik olarak, R^{23} ifadesi hidrojen ya da metil'i temsil eder.

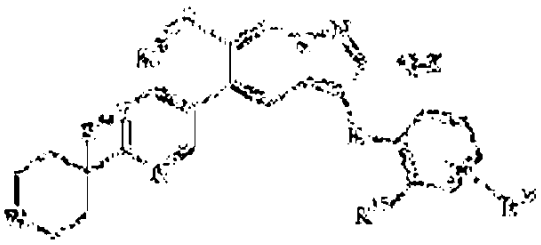
Bir uygulamada, R^{23} ifadesi hidrojen'i temsil eder. Başka bir uygulamada, R^{23} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder, özellikle de metil. Ayrıca bir uygulamada, R^{23} ifadesi triflorometil'i temsil eder. İlave bir uygulamada, R^{23} ifadesi C_{1-6} alkoksi, özellikle de metoksi'yi temsil eder.

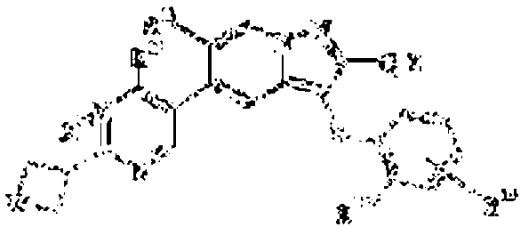
Aynı zamanda bunun içinde, (IIC), (IID), (HE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (UK) ve (IIL) formüllerinin bileşikleri bunların N-oksitleri, ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve bunların solvatları ve bunların glukuronid türevleri ve bunların ko-kristalleridir, ve:

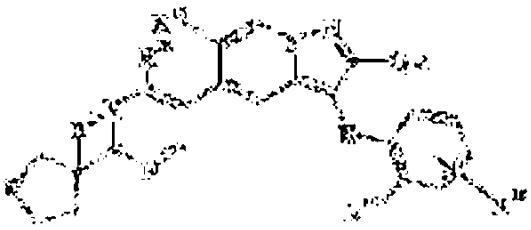


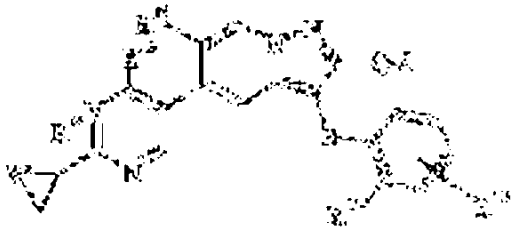
5



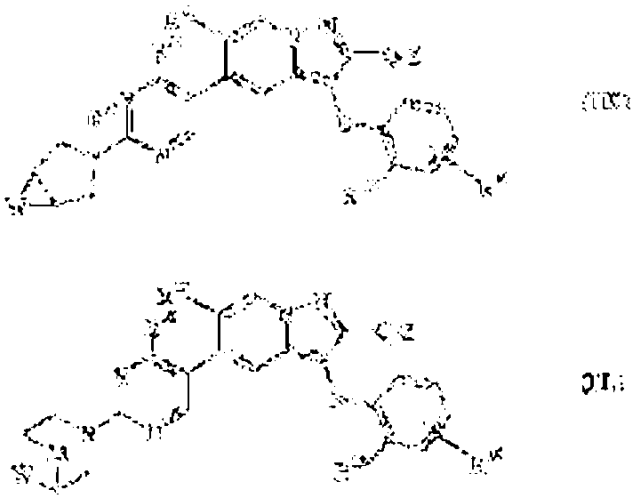








5



içerisinde

T ifadesi -CH_2- ya da -CH_2CH_2-'yi temsil eder;

U ifadesi C(O) ya da $S(O)_2$'yi temsil eder;

W ifadesi O, S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)(NR^6)$, $N(R^{31})$ ya da $C(R^{32})(R^{33})$'ü temsil eder;

-M- ifadesi -CH_2- ya da -CH_2CH_2-'yi temsil eder;

R^{31} ifadesi, hidrojen, siyano(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, triflorometil, trifloroetil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, formil, C_{2-6} alkil karbonil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım Ω, -(C_{1-6}) alkil-Ω, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil ya da di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil temsil eder;

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

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

R^{34} ifadesi hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, hidroksi, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsülfinil, C_{1-6} alkilsülfonil, amino, C_{1-6} alkilamino, di(C_{1-6}) alkilamino, (C_{2-6}) alkil

karbonilamino, (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil, (C_{1-6}) alkilsülfonilamino ya da (C_{1-6}) alkilsülfonilamino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder; ve

V, E, Q, Z, R^6, R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{23} ve Ω ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

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

Birinci bir uygulamada, U ifadesi C(O)'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, U ifadesi $S(O)_2$'yi temsil eder.

Genel olarak, W ifadesi O, $S(O)_2$, N(R^{31}) ya da C(R^{32})(R^{33}) 'ü temsil eder.

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

Birinci bir uygulamada, W ifadesi O'ni temsil eder. İkinci bir uygulamada, W ifadesi S'yi temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, W ifadesi S(O)'ni temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, W ifadesi $S(O)_2$'yi temsil eder. Beşinci bir uygulamada, W ifadesi S(O)(NR^6)'yı temsil eder. Altıncı bir uygulamada, W ifadesi N(R^{31})'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, W ifadesi C(R^{32})(R^{33})'ü temsil eder.

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

Tipik olarak, R^{31} ifadesi hidrojen, siyano(C_{1-6}) alkil, C_{1-6} alkil, trifloromethil, trifloroetil, C_{1-6} alkilsülfonil, (C_{1-6}) alkilsülfonil(C_{1-6}) alkil, formil, C_{2-6} alkil karbonil, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil, C_{2-6} alkoksi karbonil- (C_{1-6}) alkil, tetrazolil(C_{1-6}) alkil, amino karbonil, C_{1-6} alkilamino karbonil, di(C_{1-6}) alkilamino karbonil, aminosülfonil, C_{1-6} alkilaminosülfonil ya da di(C_{1-6}) alkilaminosülfonil'i temsil eder.

Uygun bir şekilde, R^{31} ifadesi C_{1-6} alkilsülfonil'i temsil eder.

R^{31} ifadesine ait tipik değerleri, hidrojen, siyanoetil, metil, etil, isopropil, trifloromethil, trifloroetil, metilsülfonil, metilsülfoniletil, formil, asetil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, tetrazolilmetil, amino karbonil, metilamino karbonil, dimetilamino karbonil, aminosülfonil, metilaminosülfonil ve dimetilaminosülfonil'i içermektedir.

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

Genel olarak, R^{32} ifadesi, halojen, karboksi, karboksi(C_{1-6}) alkil, C_{2-6} alkoksi karbonil,

C_{2-6} alkoksi karbonil(C_{1-6}) alkil, bir karboksilik asit izoster ya da ön ilaç kısım Ω ya da -(C_{1-6}) alkil-Ω temsil eder.

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

R^{32} ifadesine ait tipi değerler, hidrojen, floro, siyano, hidroksi, hidroksimetil, metilsülfonil, formil, karboksi, karboksimetil, karboksietil, metoksi karbonil, etoksi karbonil, tert-bütoksi karbonil, metoksi karbonilmetil, metoksi karboniletil, etoksi karbonilmetil, etoksi karboniletil, aminosülfonil, metilsülfoksiminil, (metil)(N-metil)sülfoksiminil, metilsülfonilamino karbonil, asetilaminosülfonil, metoksiamino karbonil, tetrazolil ve hidroksiokzadiazolil'i içermektedir.

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

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

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

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

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

Birinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi hidrojen'i temsil eder. İkinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi halojen'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi floro'yu temsil eder. Üçüncü bir uygulamada, R^{33} ifadesi C_{1-6} alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi metil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait ikinci bir bakış açısında, R^{33} ifadesi etil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait üçüncü bir bakış açısında, R^{33} ifadesi isopropil'i temsil eder. Dördüncü bir uygulamada, R^{33} ifadesi triflorometil'i temsil eder. Beşinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi hidroksi'yi temsil eder. Altıncı bir uygulamada, R^{33} ifadesi hidroksi(C_{1-6}) alkil'i temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi hidroksimetil'i temsil eder. Yedinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi C_{1-6} alkoksi'yi temsil eder. Bu uygulamaya ait bir bakış açısında, R^{33} ifadesi metoksi'yi temsil eder. Sekizinci bir uygulamada, R^{33} ifadesi amino'yu temsil eder. Dokuzuncu bir uygulamada, R^{33} ifadesi karboksi'yi temsil eder.

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

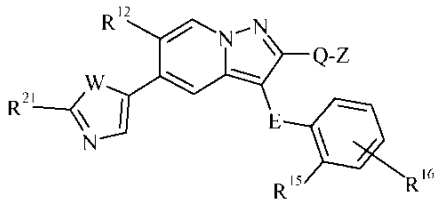
Tipik olarak, R^{34} ifadesi, hidrojen, halojen, halo(C_{1-6}) alkil, hidroksi ya da (C_{2-6}) alkil karbonilamino(C_{1-6}) alkil'i temsil eder.

R^{34} ifadesine ait seçilen değerler, hidrojen, floro, florometil, hidroksi, metoksi, metiltio, metilsülfinil, metilsülfonil, amino, metilamino, dimetilamino ve asetilaminometil'i içermektedir.

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

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

Aynı zamanda bunun içinde, formül (IIM) bileşikleri ve bunların N-oksitleri ve bunların nitelikleri kabul edilebilir tuzları ve solvatları ve bunların glukuronid türevleri ve bunların ko-kristalleri açıklanmıştır:



(IIM)

içerisinde

E, Q, Z, W, R^{12}, R^{15}, R^{16} ve R^{21} ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir.

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

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

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

Enflamatuar ve otoimmün hastalıklar, sistemik otoimmün hastalıklarını, otoimmün endokrin hastalıklarını ve organa özgü otoimmün hastalıkları içerir. Sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus (SLE), sedef hastalığı, psöriatik artropati, vaskülit, polimiyozit, skleroderma, multipl skleroz, sistemik skleroz, ankilozan spondilit, romatoid artrit, spesifik olmayan enflamatuar artrit, jüvenil enflamatuar artrit, jüvenil idiyopatik artrit (bunların oligoartiküler ve poliartiküler formlar dahil olmak üzere), kronik hastalık (ACD) anemi, Still hastalıkları (genç ve/ veya yetişkin başlangıçlı), Behçet hastalığı ve Sjögren sendromu içerir. Otoimmün endokrin bozuklukları, tiroiditi içerir. Organa-özgü otoimmün hastalıklar, Addison hastalığı, hemolitik ya da zararlı anemi, akut böbrek hasarı (AKI; sisplatin kaynaklı AKI dahil olmak üzere), diyabetik nefropati (DN), obstrüktif üropati (sisplatin kaynaklı obstrüktif dahil olmak üzere), glomerülonefrit (Goodpasture sendromu, immün kompleks-aracılı glomerülonefrit ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili glomerülonefrit dahil olmak üzere), lupus nefriti (LN), minimal değişim hastalığı, Graves hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura,

inflamatuar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, belirsiz kolit ve pouchitis dahil olmak üzere), pemfigus, atopik dermatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün pnömoni, otoimmün kardit, myastenia gravis, spontan infertilite, osteoporoz, osteopeni, eroziv kemik hastalığı, kondrit, kıkırdak dejenerasyonu ve/ veya yıkımı, fibrozan bozukluklar (çeşitli karaciğer ve pulmoner fibroz formları dahil olmak üzere), astım, rinit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, ateş, kas distrofisi (Duchenne musküler distrofisi dahil olmak üzere) ve organ nakli reddi (böbrek allogreft reddi dahil olmak üzere) içerir.

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

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

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

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

Akut ya da kronik olabilen onkolojik bozukluklar, proliferatif bozukluklarını, özellikle de kanser ve kansere bağlı komplikasyonları (iskelet komplikasyonları, kaşeksi ve anemi dahil olmak üzere) içerir. Belirli kanser kategorileri, hematolojik malignite (lösemi ve lenfoma dahil olmak üzere) ve hematolojik olmayan malignite (katı tümör kanseri, sarkom, meningioma, glioblastoma multiforme, nöroblastom, melanom, gastrik karsinom ve renal hücreli karsinom dahil olmak üzere) içerir. Kronik lösemi, miyeloid ya da lenfoid olabilir. Lösemi çeşitleri, lenfoblastik T hücreli lösemi, kronik miyeloid lösemi (KML), kronik lenfositik/lenfoid lösemi (KLL), kıllı hücreli lösemi, akut

lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyelojenöz lösemi (AML), miyelodisplastik, kronik nötrofilik lösemi, akut lenfoblastik T hücreli lösemi, plazmasitom, immünoblastik büyük hücreli lösemi, mantolu hücreli lösemi, multipl miyelom, akut megakaryoblastik lösemi, akut megakaryositik lösemi, promyelositik lösemi ve eritrolösemi içerir. Lenfoma çeşitleri, malign lenfoma, Hodgkin lenfoması, Hodgkin lenfoması, Hodgkin dışı lenfoma, lenfoblastik T hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, foliküler lenfoma, MALT 1 lenfoma ve marjinal bölge lenfomasını içerir. Hematolojik olmayan malignitenin çeşitleri, prostat, akciğer, meme, rektum, kolon, lenf bezi, mesane, böbrek, pankreas, karaciğer, yumurtalık, rahim, serviks, beyin, cilt, kemik, mide ve kas kanserini içerir. TNFα fonksiyonunun modülatörleri de aynı zamanda, TNF'nin güçlü antikanser etkisinin güvenliğini arttırmak için de kullanılabilir (bakınız F.V. Hauwermeiren ve diğ., J. Clin. Invest., 2013, **123**, 2590-2603).

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

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

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

renklendirici ajanlar ya da tatlandırıcı ajanları içerebilir.

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

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

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

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

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

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

Topikal uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmiş ya da çözünmüş aktif bileşeni içeren uygun bir merhem içinde uygun bir şekilde formüle edilebilir. Belirli taşıyıcılar, örneğin mineral yağı, sıvı petrol, propil glikol, polioksietilen, polioksipropilen, emülsifiye edici balmumu ve suyu içerir. Alternatif olarak, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, bir ya da daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı maddelerde süspansiyon hale getirilmiş ya da çözünmüş aktif bileşeni içeren

uygun bir losyonda formüle edilebilir. Belirli taşıyıcılar, örneğin mineral yağ, sorbitan monostearat, polisorbat 60, setil ester balmumu, setearil alkol, benzil alkol, 2-oktildodekanol ve su içerir.

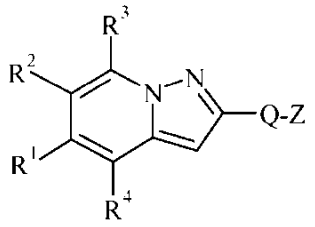
Ofitalmik uygulama için, mevcut buluşta kullanılan bileşikler, izotonik, pH ayarlı steril tuzlu suda mikronize süspansiyonlar halinde uygun bir şekilde, ya bakteri öldürücü ya da mantar öldürücü ajan gibi, örneğin fenilmerkürik nitrat, benzilalkonyum klorür ya da klorheksidin asetat, bir koruyucu madde ya da koruyucu madde olmadan mikronize edilmiş süspansiyonlar halinde formüle edilebilir. Alternatif olarak, oftalmik uygulama için bileşikler, vazelin gibi bir merhem halinde formüle edilebilir.

Rektal uygulama için mevcut buluşta kullanılan bileşikler fitiller olarak uygun bir şekilde formüle edilebilir. Bunlar, aktif bileşenin, oda sıcaklığında katı olan, ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve böylece aktif bileşeni serbest bırakmak için rektumda eriyen uygun bir tahriş edici olmayan eksipiyan ile karıştırılmasıyla hazırlanabilir. Bu tür maddeler, örneğin kakao yağı, balmumu ve polietilen glikolleri içerir.

Buluşta belirli bir durumun profilaksisi ya da tedavisi için gerekli olan bir kullanım bileşiğinin miktarı, seçilen bileşiğe ve tedavi edilecek hastanın durumuna bağlı olarak değişecektir. Bununla birlikte, genel olarak, günlük dozajlar yaklaşık 10 ng/kg ila 1000 mg/kg arasında, tipik olarak 100 ng/kg ila 100 mg/kg arasında değişebilir, örn. oral ya da bukkal uygulama için vücut ağırlığına göre yaklaşık 0.01 mg/kg ila 40 mg/kg civarında, parenteral uygulama için vücut ağırlığına göre yaklaşık 10 ng/kg ila 50 mg/kg civarında ve yaklaşık 0.05 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında değişebilir, nazal uygulama ya da inhalasyon ya da insüflasyon yoluyla uygulama için yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 1000 mg civarındadır.

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

İçerisinde E ifadesinin -CH_2-'yi temsil ettiği yukarıda formül (I)'e ait bileşikler, formül Y-CHO'e ait bir bileşiğinin formül (III)'e ait bir bileşik ile tepkimeye girmesini içeren bir işlem ile hazırlanabilir:

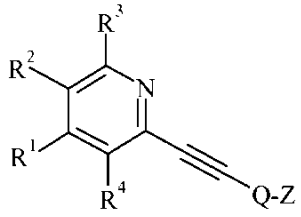


(III)

içerisinde Q, Y, Z, R^1, R^2, R^3 ve R^4 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir; trietilsilan ve bir asit mevcudiyetinde.

Reaksiyon, ambiyant sıcaklığında uygun bir çözücü içinde, örn. diklorometan gibi bir klorlanmış çözücü uygun bir şekilde gerçekleştirilir. Reaksiyonda kullanılan asit uygun bir şekilde trifloroasetik asit gibi bir organik asit olacaktır.

Yukarıda formül (III)'e ait ara ürünler, iki-aşamalı bir işlem ile hazırlanabilmekte olup burada (i) formül H_2N-L^1 'e ait bir bileşiğin formül (IV)'e ait bir bileşik ile tepkimeye girmesini içerir:



(IV)

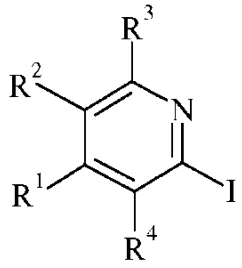
içerisinde Q, Z, R^1, R^2, R^3 ve R^4 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir, ve L^1 ifadesi, uygun bir ayrılan grubunu temsil eder; ve (ii) bir baz ile işlem.

Ayrılan grup L^1 tipik olarak bir arilsülfonat kısmıdır örn. 2,4,6-trimetilbenzensülfonat.

Aşama (i), ambiyant sıcaklığında uygun bir çözücü içinde, örn. etanol gibi bir C_{1-4} alkanol, uygun bir şekilde gerçekleştirilir.

Aşama (ii), yükselen sıcaklıkta uygun bir çözücü içinde, örn. etanol gibi bir C_{1-4} alkanol, uygun bir şekilde gerçekleştirilir. Reaksiyonda kullanılan baz uygun bir şekilde inorganik bir baz olacaktır, örn. potasyum karbonat gibi bir toprak alkali metal karbonattır.

Yukarıda formül (IV)'e ait ara ürünler, formül H-C=C-Q-Z'e ait bir bileşiğin formül (V)'e ait bir bileşik ile reaksiyona girmesiyle hazırlanabilir:



(V)

içerisinde Q, Z, R^1, R^2, R^3 ve R^4 ifadeleri yukarıda tarif edildiği gibidir; bir geçiş metal katalizörü mevcudiyetinde.

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

Ticari olarak bulunmadıkları durumlarda, formül (V)'in başlangıç materyalleri, eşlik eden Örneklerde tarif edilenlere benzer metotlar ile ya da teknikte iyi bilinen standart metotlar ile hazırlanabilir.

Başlangıç olarak yukarıdaki işlemlerin herhangi birinden elde edilen herhangi bir formül (I) bileşiğinin, uygun olduğunda, teknikte bilinen teknikler ile daha sonra başka bir formül (I) bileşiğine ayrılabileceği anlaşılmalıdır. Örnek olarak, içerisinde E ifadesinin -C(O)- temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde E ifadesinin -CH(OH)- temsil ettiği, sodyum borohidrid gibi bir indirgeyici ajan ile işleme tabii tutularak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

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

İçerisinde E ifadesinin -CH_2-'yi temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde E ifadesinin -$CH(CH_3)$-'ü temsil ettiği, lityum hekzametildisilazid gibi bir baz mevcudiyetinde bir metil halojenür ile örn. metiliyodür ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

Bir hidroksi grubunu içeren formül (I)'e ait bir bileşik, örn. sodyum hidrid, ya da gümüş oksit gibi bir baz mevcudiyetinde uygun alkil halojenür ile işleme tabii tutarak alkillenmiş olabilir. İçerisinde -Q-Z ifadesinin -CH_2OH temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, iki aşamalı prosedür ile arillenmiş olabilir, iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece uygun aril ya da heteroaril hidroksit ile elde edilmektedir. İçerisinde -Q-Z ifadesinin -CH_2OH temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde -Q-Z ifadesinin -CH_2S-Z temsil ettiği, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece örn. potasyum karbonat gibi bir inorganik baz gibi tipik olarak bir baz mevcudiyetinde formül Z-SH'e ait bir bileşik ile elde edilmektedir. İçerisinde -Q-Z ifadesinin -CH_2OH temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde -Q-Z ifadesinin -CH_2CN temsil ettiği, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) tionil bromid ile işlem; ve (ii) kloro türevinin işlemi böylece örn. sodyum siyanid gibi bir siyanid tuzu ile elde edilmektedir. Bir hidroksiyi içeren formül (I)'e ait bir bileşik, dietilaminosülfür triflorür (DAST) ya da bis(2-metoksietil)aminosülfür triflorür (BAST) ile işleme tabii tutarak karşılık gelen floro ile ornatılmış bileşiğe dönüştürülebilir. Bir hidroksiyi içeren formül (I)'e ait bir bileşik, bir iki-aşamalı prosedür vasıtasıyla ile karşılık gelen difloro ile ornatılmış bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) örn. manganez dioksit gibi bir oksitleyici ajan ile işlem ve (ii) karbonil-içerikli bileşiğin işlemi, böylece DAST ile elde edilmektedir.

Bir N-H kısmını içeren formül (I)'e ait bir bileşik, asetonitril gibi bir organik çözücü içinde tipik olarak artan sıcaklıkta; ya da örn. N,N-dimetil formamid gibi bir dipolar aprotik çözücü gibi uygun bir çözücü içinde örn. potasyum karbonat ya da sezyum karbonat gibi bir alkali metal karbonat gibi bir baz mevcudiyetinde ambiyant sıcaklıkta uygun alkil halojenür ile işleme tabii tutarak alkillenmiş olabilir. Alternatif olarak, bir N-H kısmını içeren formül (I)'e ait bir bileşik, örn. sodyum hidrid gibi bir inorganik baz ya da 1,8-diazabisiklo[5.4.0] undek-7-en (DBU) gibi bir organik baz gibi bir baz

mevcudiyetinde uygun alkil tosilat ile işleme tabii tutarak alkillenmiş olabilir.

Bir N-H kısmını içeren formül (I)'e ait bir bileşik, örn. sodyum triasetoksiborohidrid gibi bir indirgeyici ajan mevcudiyetinde formaldehit ile işleme tabii tutarak metIllenmiş olabilir.

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

Bir N-H kısmını içeren formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde nitrojen atomunun, örn. metilsülfonil gibi C_{1-6} alkilsülfonil ile ornatılmış olduğu, örn. bir organik baz, trietilamin ya da N,N-diisopropiletilamin gibi, bir baz mevcudiyetinde ambiyant sıcaklıkta örn. metansülfonil klorür gibi uygun C_{1-6} alkilsülfonil klorür ile ya da örn. metansülfonik anhidrid gibi uygun C_{1-6} alkilsülfonik asit anhidrid ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Amino ($-NH_2$) ile ornatılmış formül (I)'e ait bir bileşik, uygun C_{1-6} alkilsülfonil halojenür ile, örn. metansülfonil klorür gibi bir C_{1-6} alkilsülfonil klorür ile işleme tabii tutarak C_{1-6} alkilsülfonilamino, örn. metilsülfonilamino, ya da bis[(C_{1-6}) alkilsülfonil] amino, örn. bis(metilsülfonil)amino ile ornatılmış karşılık gelen bileşiğe dönüştürülür. Benzer bir şekilde, hidroksi (-OH) ile ornatılmış formül (I)'e ait bir bileşik, uygun C_{1-6} alkilsülfonil halojenür ile, örn. metansülfonil klorür gibi C_{1-6} alkilsülfonil klorür ile işleme tabii tutarak C_{1-6} alkilsülfoniloksi, örn. metilsülfoniloksi ile ornatılmış karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

-S- kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, 3-kloroperoksi- benzoik asit ile işleme tabii tutarak -S(O)- kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Aynı şekilde, -S(O)- kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, 3-kloroperoksibenzoik asit ile işleme tabii tutarak $-S(O)_2-$ kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Alternatif olarak, -S- kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, Okzone® (potasyum peroksimonosülfat) ile işleme tabii tutarak $-S(O)_2-$ kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir aromatik nitrojen atomunu ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, 3-kloroperoksi-benzoik asit ile işleme tabii tutarak karşılık gelen N-oksit türevine dönüştürülebilir.

Formül (I)'e ait bir bromo fenil türevi, pirrolidin-2-on ya da okzazolidin-2-on ile işleme

tabii tutarak karşılık gelen opsiyonel olarak ornatılmış 2-okzopirrolidin-1-il fenil ya da 2-okzookzazolidin-3-il fenil türevine ya da bunların uygun bir şekilde ornatılmış analoglarına dönüştürülebilir. Reaksiyon, bakır(I)iyodür, trans-N,N'-dimetilsiklohekzan-1,2-diamin ve potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde bir yükselen sıcaklıkta uygun olarak etkilenir.

İçerisinde R^1 ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde R^1 ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış aril ya da heteroaril kısmını temsil ettiği, örn. pinakol, 1-3-propandiol ya da neopentil glikol gibi bir organik diol ile oluşturulmuş uygun olarak ornatılmış aril ya da heteroaril boronik asit ya da bunların bir siklik ester ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Reaksiyon karışımı tipik olarak örn. [1,1'-bis(di fenilfosfino)ferrosen] dikloropaladyum(II), tetrakis(tri fenilfosfin)paladyum(0), ya da bis[3-(di fenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il] iron-dikloropaladyum-diklorometan kompleks gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. sodyum karbonat ya da potasyum karbonat, ya da potasyum fosfat gibi bir inorganik baz gibi bir baz mevcudiyetinde etkilenmektedir.

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

İçerisinde R^1 ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde R^1 ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış C_{2-6} alkinil kısmını temsil ettiği, örn. 2-hidroksibüt-3-in gibi uygun bir şekilde ornatılmış bir alkin türevi ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

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

İçerisinde R^1 ifadesinin halojen, örn. bromo temsil ettiği formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde R^1 ifadesinin 2-(metoksi karbonil)-etil'i temsil ettiği, iki aşamalı bir prosedür vasıtasıyla karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmekte olup iki aşamalı prosedür şunları içerir: (i) metal akrilat ile reaksiyon; ve (ii) alkenil türevinin katalitik hidrojenasyonu, böylece hidrojen gazın bir atmosferi altında örn. kömür üzerinde paladyum gibi bir hidrojenasyon katalizörü ile tipik olarak işleme tabii tutarak elde edilmektedir. Aşama (i) tipik olarak, bir geçiş metal katalizörü mevcudiyetinde, örn. paladyum (II) asetat ya da bis (dibenzilidenaseton) paladyum (0) ve tri (orto-tolil) fosfin gibi bir ayıraç mevcudiyetinde tipik olarak etkilenmektedir.

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

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

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

Bir ester kısmını, örn. metoksi karbonil ya da etoksi karbonil gibi bir C_{2-6} alkoksi karbonil grubu, ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, karboksi (-CO_2H) kısmını ihtiva eden, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit gibi bir ait ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

N-(tert-bütoksi karbonil) kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir N-H kısmını ihtiva eden, örn. hidroklorik asit gibi bir mineral asit ya da triflorosetik asit gibi bir organik asit gibi bir asit ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir ester kısmını örn. metoksi karbonil ya da etoksi karbonil gibi bir C_{2-6} alkoksi karbonil grubunu, ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir karboksi (-CO_2H) kısmını ihtiva eden, örn. lityum hidroksit, sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit arasından seçilen bir alkali metal hidroksit bir baz ile; ya da sodyum metoksit ya da sodyum etoksit gibi bir organik baz ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karboksi (-CO_2H) kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir amid kısmını ihtiva eden, 1-etil-3-(3-dimetil- aminopropil)karbodiimid gibi bir yoğunlaştırıcı ajan mevcudiyetinde uygun amin ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir karbonil (C=O) kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir -$C(CH_3)(OH)$- kısmını ihtiva eden, metil magnezyum bromid ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Benzer bir şekilde, bir karbonil (C=O) ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir -$C(CF_3)(OH)$- kısmını ihtiva eden, (trifhiorometil)trimetilsilan ve sezyum florür ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Bir karbonil (C=O) ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir -$C(CH_2NO_2)(OH)$- kısmını ihtiva eden, nitrometan ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

Bir hidroksimetil kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, formil (-CHO) kısmını ihtiva eden, Dess-Martin periodinan gibi bir oksitleyici ajan ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Bir hidroksimetil kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, tetrapropilamonyum perrutenat gibi bir oksitleyici ajan ile işleme tabii tutarak bir karboksi kısmını ihtiva eden karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir.

İçerisinde R^1 ifadesinin, en az bir nitrojen atomu ihtiva eden bir ornatığı temsil ettiği, burada ornatık, bir nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına bağlanmaktadır, formül (I)'e ait bir bileşik, içerisinde R^1 ifadesinin, bromo gibi halojeni temsil ettiği örn. formül R'-H [örn. 1-(piridin-3-il)piperazin ya da morfolin] uygun bir bileşiği ile, formül

(I)'e ait bir bileşiği tepkime sokarak hazırlanabilmektedir. Reaksiyon, 2-disiklohekzilfosfino-2',4',6'-triisopropil- bi fenil (XPhos) ya da 2,2'-bis(di fenilfosfino)-1,1-binaftalen (BINAP) gibi bir aminasyon ligandı ya da sodyum tert-bütoksit gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde, örn. tris(dibenzilideneaseton)dipaladyum (0) gibi bir geçiş metal katalizörünün yardımı ile uygun olarak etkilenmektedir. Alternatif olarak, reaksiyon, [2',6'-bis(propan-2-iloksi)bi fenil-2-il] (disiklohekzil)fosfan gibi bir ayıraç ve örn. sezyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde paladyum diasetat kullanılarak etkilenebilmektedir.

Bir okzo kısmını ihtiva eden formül (I)'e ait bir bileşik, bir etoksi karbonilmetiliden kısmını ihtiva eden, sodyum hidrid gibi bir baz mevcudiyetinde trietil fosfonoasetat ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilmektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesinin etenil'i temsil ettiği formül (IIB)'ye ait bir bileşik, içerisinde R^{21} ifadesinin halojen, örn. kloro temsil ettiği, potasyum vinil trifloroborat ile tepkimeye sokarak hazırlanabilir. Reaksiyon, örn.[1,1'bis(di fenilfosfino)ferrosen] dikloropaladyum (II) gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. trietilamin gibi bir organik baz gibi bir baz mevcudiyetinde tipik olarak etkilenmektedir.

İçerisinde R^{21} ifadesinin halojen'i, örn., kloro temsil ettiği formül (IIB)'ye ait bir bileşik, içerisinde R^{21} ifadesinin opsiyonel olarak ornatılmış C_{4-7} sikloalkenil kısmını temsil ettiği, uygun olarak ornatılmış sikloalkenil boronik asit ya da örn., pinakol, 1,3-propandiol ya da neopentil glikol gibi bir organik diol ile oluşturulmuş bunların bir siklik esteri ile işleme tabii tutarak karşılık gelen bileşiğe dönüştürülebilir. Reaksiyon tipik olarak, örn. bis[3-(di fenilfosfanil)siklopenta-2,4-dien-1-il] demir-dikloropaladyum-diklorometan kompleks gibi bir geçiş metal katalizörü ve örn. potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde tipik olarak etkilenmektedir.

İçerisinde R^1 ifadesinin, en az bir nitrojen atomu ihtiva eden bir ornatığı temsil ettiği, burada ornatık, bir nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına bağlanmaktadır, formül (IIB)'e ait bir bileşik, içerisinde R^1 ifadesinin, halojen, örn. kloroyu temsil ettiği, opsiyonel olarak örn. trietilamin ya da N,N-diisopropiletilamin ve/ veya 1-metil-2-pirrolidinon gibi bir organik baz ya da potasyum karbonat gibi bir inorganik baz mevcudiyetinde formül R^{21}-H [örn. 2- metoksietilamin, N-metil-L-alanin, 2-aminosiklopentanekarboksilik asit, 3- aminosiklopentanekarboksilik asit, 1-(aminometil)siklopropanekarboksilik asit, metil azetidin-3-karboksilat, pirrolidin-3-ol,

pirrolidin-3-karboksilik asit, piperidin-2- karboksilik asit, piperidin-3-karboksilik asit, 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin, piperazin, 1-(metilsülfonil)piperazin, piperazin-2-on, 2-(piperazin-1-il)propanoik asit, morfolin, morfolin-2-karboksilik asit, tiomorfolin, tiomorfolin 1,1-dioksit, 1,4-diazepan-5-on, 2-okza-5-azabisiklo[2.2.1] heptan ya da uygun olarak ornatılmış bir azaspiroalkan] uygun bileşiği ile tepkimeye sokarak hazırlanabilir.

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

Bileşiklerin hazırlanması için yukarıda tarif edilen işlemlerin stereoizomerlerin karışımlarına yol açtığı durumlarda, bu izomerler konvansiyonel teknikler ile ayrılabilir.

Özellikle, formül (I)'e ait bir bileşiğinin belirli bir enantiyomerinin elde edilmesi istendiğinde, bu, enantiyomerlerin çözülmesi için uygun herhangi bir konvansiyonel prosedür kullanılarak karşılık gelen bir enantiyomer karışımından üretilebilir. Böylece, örneğin, diastereomerik türevler, örn. tuzlar, formül (I) enantiomerlerinin, örn. bir rasemat ve uygun bir şiral bileşik, örn. kiral bir baz gibi bir karışımının reaksiyonuyla üretilebilir. Diastereomerler daha sonra herhangi bir uygun araçla, örneğin, kristalleştirilerek ayrılabilir ve istenen enantiomer, örneğin diastereomerin bir tuz olduğu durumda bir asit ile işleme tabii tutarak geri kazanılır. Başka bir çözünürlük işleminde, formül (I)'e ait bir rasematı kiral HPLC kullanılarak ayrılabilir. Bundan başka, istenirse, yukarıda açıklanan işlemlerden birinde uygun bir kiral ara ürün kullanılarak belirli bir enantiyomer elde edilebilir. Alternatif olarak, belirli bir enantiyomer, örn. bir esteraz kullanarak bir ester hidrolizi gibi bir enantiyomere özgü enzimatik biyotransformasyon gerçekleştirilerek ve daha sonra reaksiyona girmemiş ester antipodundan sadece enantiyomerik açıdan saf hidrolize asit saflaştırılarak elde edilebilir. Kromatografi, yeniden kristalleştirme ve diğer konvansiyonel ayırma prosedürleri, aynı zamanda, buluşun belirli bir geometrik izomerinin elde edilmesinin arzu edildiği ara ürünler ya da nihai ürünler ile birlikte de kullanılabilir.

Yukarıdaki sentetik sekansların herhangi biri sırasında, ilgili moleküllerin herhangi birisi üzerinde hassas ya da reaktif grupların korunması gerekli olabilir ve/ veya istenebilir. Bu, Protective Groups in Organik Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973;

ve T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organik Synthesis, John Wiley & Sons, 3. baskı, 1999 sayılı belgelerde tarif edilmiş olanlar gibi, konvansiyonel koruyucu gruplar aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Koruyucu gruplar, teknikte bilinen metotlar kullanılarak uygun herhangi bir sonraki aşamada çıkarılabilir.

Aşağıdaki Örnekler, buluşa göre bileşiklerin hazırlanmasını göstermektedir.

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

Floresan Polarizasyon Analizi

Bileşik (A)'nın Hazırlanması

1-(2,5-Dimetilbenzil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil) fenil] -2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzimidazol – bundan sonra "Bileşik (A)" olarak adlandırılan –, WO 2013/186229 (49 Aralık 2013 tarihinde yayınlanmıştır) sayılı belgenin Örnek 499'de tarif edilen prosedür ile; ya da onlara benzer bir prosedür ile hazırlanabilir.

Floresans konjügat Hazırlanması

Bileşik (A) (27.02 mg, 0.0538 mmol), DMSO (2 mL) içinde çözünür. 5 (-6) Karboksi-floresin süksinimil ester (24.16 mg, 0.0510 mmol) (Invitrogen katalog numarası: C1311), parlak sarı bir çözelti verecek şekilde DMSO (1 mL) içerisinde çözündürülür. Bileşik (A) (27.02 mg, 0.0538 mmol) DMSO (2 mL) içinde çözüldü. 5 (-6) Karboksi-floresin süksinimil ester (24.16 mg, 0.0510 mmol) (Invitrogen katalog numarası: C1311), parlak sarı bir çözelti verecek şekilde DMSO (1 mL) içerisinde çözündürüldü. İki çözelti oda sıcaklığında karıştırılır, karışım kırmızı renge dönüştürülür.

Karışım oda sıcaklığında karıştırılır. Karıştırıldıktan kısa bir süre sonra, 20 µL'lik bir sıvı bölümü çıkarılır ve 1200RR-6140 LC-MS sistemi üzerinde LC-MS analizi için 80:20 AcOH: H_20 karışımı içerisinde seyreltilir. Kromatogram, her ikisi de kütle $(M+H)^+$ = 860.8 amu olan, 1.42 ve 1.50 dakikalık tutma sürelerinde, 5 ve 6-ornatılmış karboksifloresin grubu ile oluşturulan karşılık gelen iki ürüne iki yakın bir şekilde çıkartılan pik noktalarını gösterir. 2.21 dakika tutma süresinde bir başka pik, Bileşik (A) 'ya karşılık gelen $(M+H)^+$ = 502.8 amu'luk bir kütleye sahiptir. Reaksiyona girmemiş 5 (-6) karboksifloresin süksinimil ester için hiçbir pik gözlemlenmemiştir. Pik alanları, bu

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

TNF*α*'ya floreans konjügatının bağlanma inhibisyonu

Bileşikler,% 5 DMSO'luk bir nihai analiz konsantrasyonunda 25 µM'den başlayarak 10 konsantrasyonlarda, floresan konjügatın ilavesi ve ambiyant sıcaklığında 20 saat süreyle ayrıca inkübasyon öncesi TNFα ile 20 mM Tris, 150 mM NaCl,% 0.05 Tween 20 içinde ambiyant sıcaklığında 60 dakika süreyle ön inkübasyon ile test edilir. TNFα nihai konsantrasyonları ve floresans konjügatı, 25 µL'lik bir toplam analiz hacminde sırasıyla 10 nM ve 10 nM olmuştur. Plakalar, floresan polarizasyonunu tespit edebilen bir plaka okuyucuda okunur (örn., Bir Analyst HT plaka okuyucu; ya da bir Envision plaka okuyucu). Bir IC_{50} değeri, ActivityBase firmasında XLfit™ (4 parameter lojistik model) kullanılarak hesaplanır.

Floresan polarizasyon analizinde test edildiğinde, beraberindeki Orneklere ait bileşiklerinin hepsinin 50 µM ya da dada iyi IC_{50} değerlerini sergilediği bulunmuştur.

Haberci Gen Analizi

TNF*α*-kaynaklı NF-κB aktivasyonun inhibisyonu

HEK-293 hücrelerinin TNFα ile uyarılması, NF-κB yolunun aktivasyonuna yol açar. TNFα aktivitesini belirlemek için kullanılan haberci hücre çizgisi, InvivoGen firmasından satın alınır. HEK-Blue ™ CD40L, beş NF-κB bağlama bölgesine kaynaşmış IFNβ minimal promotörünün kontrolü altında SEAP (salgılanan embriyonik alkalin fosfataz) ifade eden stabil bir HEK-293 transfekte edilmiş hücre çizgisidir. SEAP'ın bu hücreler tarafından salgılanması, TNFα tarafından doza bağlı bir şekilde, insan TNFα için 0,5 ng / ml EC50 ile uyarılır. Bileşikler, 10 noktalı 3 kat seri seyreltme eğrisini (örn. 30,000 nM ila 2 nM nihai konsantrasyon) oluşturmak için 10 mM DMSO

stoklarından (nihai analiz konsantrasyonu % 0.3 DMSO) seyreltilir. Seyreltilmiş bileşik, 384 çukurcuklu bir mikrotitre plakaya ilave edilmeden öncesi TNFα ile 60 dakika boyunca önceden inkübe edilir ve 18 saat süreyle inkübe edilir. Analiz plakasındaki nihai TNFα konsantrasyonu, 0.5 ng/ ml olmuştur. SEAP aktivitesi, bir kolorimetrik substrat kullanılarak üst fazda belirlenir, örn. QUANTI-Blue ™ ya da HEK-Blue ™ Algılama ortamı (InvivoGen). Bileşik seyretikler için yüzde inhibisyonlar, bir DMSO kontrol ve maksimum inhibisyon (fazla kontrol bileşiği ile) ile ActivityBase firmasından XFfit ™ (4 parametre lojistik modeli) kullanılarak hesaplanan bir IC_{50} değeri arasında hesaplanır.

Haberci gen analizinde test edildiğinde, eşlik eden Örneklere ait bazı bileşiklerinin 50 µM ya da dada iyi IC_{50} değerlerini sergilediği bulunmuştur.

ÖRNEKLER

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

Kısaltmalar

DCM: diklorometan EtOAc: etil asetat

MeOH: metanol DMSO: dimetilsülfoksit

MTBE: tert-bütil metil eter TFA: trifloroasetik asit

EtOH: etanol Et_20: dietil eter

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1 '-bis(di fenilfosfino)ferrosen] dikloropaladyum(II)

h: saat M: kütle

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

LCMS: Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi

ES+: Elektro püskürtme Pozitif İyonlaşma RT: tutma süresi

Terminoloji

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

Analitik Koşullar

Analitik HPLC

Kolon: Su, X Köprü, 20 x 2.1 mm, 2.5 µm

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

Mobile Faz B: asetonitril + % 5 çözücü A + % 0.1 amonyak

Enjeksiyon Hacmi: 5.0 µL

Akış Hızı: 1.00 mL/dakika

Gradyan programı: 4 dakikada % 5 B ila % 95 B arasında; 5.00 dakikaya kadar tut; 5.10 dakikada B kons., 6.5 dakikaya kadar % 5 olmaktadır.

ARA ÜRÜN 1

(tert-Bütoksi karbonilamino) 2.4.6- trimetilbenzensülfonat

MTBE (45 mL) içinde 2,4,6-trimetilbenzen-1-sülfonil klorür (4.80 g, 22.01 mmol) ve tert-bütil hidroksikarbamat (3.22 g, 24.21 mmol) karıştırılmış bir çözeltisine, 0 °C'de yavaşça trietilamin (3.40 mL, 24.21 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen katı filtre edilir ve MTBE (100 mL) ve hekzan ile yıkanır. Kombine edilmiş organik katman sodyum sülfat üzerinde kurutulur, daha sonra başlıklı bileşiği (6.44 g, % 93) vermek üzere vakum halinde konsantre edilir. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.57 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

ARA ÜRÜN 2

Amino 2,4,6-trimetil benzensülfonat

TFA (10 mL), buz soğukluğuna soğutulur daha sonra Ara ürün 1 (5.0 g, 15.87 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, 0 °C'de 1.5 saat boyunca karıştırılır, daha sonra kırılmış buz üzerine dökülmüştür. Elde edilen beyaz renkli çökelek dışarı filtre edilir daha sonra su (100 mL) ile yıkanır ve bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (4.1 g, kantitatif) elde etmek üzere vakum altında kurutulur. Bu materyal, herhangi saflaştırma olmaksızın bir sonraki aşamaya alınır. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 6.99 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).

ARA ÜRÜN 3

4-Bromo-2-(prop-1-inil)piridin

Trietilamin (100 mL) içinde 4-bromo-2-iyodopiridin (20.0 g, 70.66 mmol) karıştırılmış bir çözeltisi, 10 dakika boyunca nitrojen ile arındırılmıştır. Reaksiyon karışımına, propin

gaz ile 10 dakika boyunca arındırılmasının ardından $Pd(PPh_3)Cl_2$ (1.23 g, 1.77 mmol) ve CuI (671 mg, 3.53 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 saat boyunca karıştırılır, daha sonra vakum halinde konsantre edilir ve EtOAc (10 mL) ve tuzlu su (20 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Katmanlar ayrılır ve sulu katmanlar EtOAc (10 mL) ile geri-ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve vakum halinde konsantre edilir. Ham materyal, başlıklı bileşiği (13.2 g, % 95) vermek üzere kolon kromatografisi ile saflaştırılır (SiO_2, nötr alumina, hekzan içinde % 10 EtOAc). δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.33 (d, 1H, J 5.2 Hz), 7.53 (d, 1H, J 2.0 Hz), 7.36 (dd, 1H, J 5.4, 1.9 Hz), 2.08 (s, 3H). LCMS (ES+) 195.9 $(M+H)^+$, RT 2.23 dakika.

ARA ÜRÜN 4

5-Bromo-2-metilpirazolor[1,5-*α*] piridin

MeOH (10 mL) içinde Ara ürün 3 (1.0 g, 5.10 mmol) karıştırılmış bir çözeltisine, Ara ürün 2 (2.19 g, 10.2 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır, daha sonra çözücü vakum halinde ayrılır. Elde edilen materyal (1.98 g), MeOH (10 mL) içinde çözünür ve K_2CO_3 (3.86 g, 28.05 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, 50 °C'de 44 saat boyunca karıştırılır, daha sonra vakum halinde konsantre edilir ve EtOAc (10 mL) ve tuzlu su (20 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Katmanlar ayrılır ve sulu katman EtOAc (10 mL) ile geri ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve vakum halinde konsantre edilir. Ham materyal, başlıklı bileşiği (0.3 g, % 28) vermek üzere kolon kromatografisi ile saflaştırılır (SiO_2, hekzanlar içinde % 5 EtOAc). δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.20 (d, 1H, J 7.4 Hz), 7.57 (dd, 1H, J 2.2, 0.9 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 7.2, 2.1 Hz), 6.22 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

ARA ÜRÜN 5

2-(Morfolin-4-il)pirimidin-5-ilboronik asit

EtOH (20 mL) içinde 2-kloropirimidin-5-ilboronik asit (3 g, 19.0 mmol), morfolin (1.66 mL, 19.0 mmol) ve trietilamin (1.67 mL, 19.2 mmol) bir karışımı, 80 °C'de 5 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı vakum halinde konsantre edilir ve artığı, Et_2O (yaklaşık olarak 5 mL) içine alınır. Et_2O ilave edilir ve dışarıda kristalize edilen trietilamin hidroklorür tuzu filtre edilir ve atılır. Filtrat vakum halinde konsantre edilir ve su (yaklaşık olarak 10 mL) ilave edilir. Karışım, elde edilen katının dışarı filtre edildiği

zamanın ardından 1 saat boyunca bir buzdolabına yerleştirilir, en az miktarda su ile yıkanır ve bir kısır-beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (2.7 g, % 68) vermek üzere emilme ile kurutulur. δ_H (DMSO-d_6) 8.64 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.65 (m, 4H). LCMS (ES^+) 210 $(M+H)^+$, RT 0.15 dakika.

ARA ÜRÜN 6

1-(5-Boronopirimidin-2-il)piperidin-4-karboksilik asit

EtOH (25 mL) içinde 2-Kloropirimidin-5-ilboronik asit (2.00 g, 12.6 mmol) ve isonipekotik asit (1.63 g, 12.6 mmol) süspansiyon hale getirilir. Trietilamin (1.78 mL, 12.65 mmol) ilave edilir ve karışım, 80 °C'de 16 saat boyunca ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılır ve kurutulması için vakum halinde konsantre edilir. Su (30 mL) ilave edilir ve reaksiyon karışımı, ürün tamamen çözülene kadar döndürülür. Beklerken, kristalleşme meydana gelir. Karışım bir buz banyosunda 30 dakika boyunca soğutulur, daha sonra filtre edilir. Elde edilen katı, suyla az miktarda yıkanır ve emme altında kurutulur, daha sonra bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (1.90 g, % 60) vermek üzere dondurularak kurutulur. δ_H (DMSO-d_6) 8.60 (s, 2H), 8.06 (br s, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H). LCMS (ES^+) 252 $(M+H)^+$.

ARA ÜRÜN 7

[2-(3-Okzopiperazin-1-il)pirimidin-5-il] boronik asit

2-Kloropirimidin-5-ilboronik asit (1.0 g, 6.32 mmol) ve piperazin-2-on (1.6 g, 16.0 mmol), 1,4-diokzan (10 mL) içide süspansiyon hale getirilir ve karışım, 45 dakika boyunca mikro dalga irradyasyon altında 100 °C'de ısıtılır. Üst faz sıvısı, süspansiyondan boşaltılır ve artığı, MeOH ve Et_2O ile toz haline getirilir. Elde edilen katılar dışarı filtre edilir ve bir soluk pembe katı olarak başlıklı bileşiği (706 mg, % 30) vermek üzere vakum altında kurutulur. LCMS: MH+ 223.

ARA ÜRÜN 8

tert-Bütil 4-[5-(3-{[2-(difloırometoksi) fenil] metil}-2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il)pirimidin-2-il] piperazin-1-karboksilat

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (200 mg, 0.54 mmol), {2-[4-(tert-bütoksi karbonil)piperazin-1-il] pirimidin-5-il}boronik asit (231 mg, 0.59 mmol) ve sodyum karbonat (171 mg, 1.62 mmol) alınır. Reaksiyon

karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, daha sonra, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (197 mg, 0.27 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 ℃'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra başlıklı bileşiği (298 mg, kantitatif) vermek üzere kolon kromatografisi (% 5 - % 10 MeOH/DCM) ile saflaştırılır. LCMS (ES+) 551.5 $(M+H)^+$, RT 3.62 dakika.

ARA ÜRÜN 9

3-{[2-(Difloırometoksi) fenil] metil}-2-metil-5-[2-(piperazin-1il)pirimidin-5-il] -pirazolo[1,5-α] piridin

Ara ürün 8 (298 mg, 0.54 mmol), 0 ℃'de 4M HCl/1,4-diokzan (1 0 mL) içinde çözünür ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılmasına olanak sağlanır. HCl/1,4-diokzan, ayrıca saflaştırılma olmaksızın kullanılan başlıklı bileşiği (205 mg, % 83 ham) vermek üzere vakum altında ayrılır. LCMS (ES+) 451.5 $(M+H)^+$, RT 3.11 dakika.

ARA ÜRÜN 10

4-Metilpiperidin-4-karboksilik asit

1,4-diokzan (3 mL) içinde 1-(tert-bütoksi karbonil)-4-metilpiperidin-4-karboksilik asit (900 mg, 3.73 mmol) bir çözeltisine 1,4-diokzan (7 mL) içinde 4N HCl ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır, daha sonra ayrıca saflaştırılma olmaksızın kullanılan bir katı olarak başlıklı bileşiği (450 mg, % 85) vermek üzere vakum halinde konsantre edilir.

ARA ÜRÜN 11

1-(5-Boronopirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-karboksilik asit

EtOH (8 mL) içinde Ara ürün 10 (434 mg, 3.03 mmol) bir çözeltisine, 2-kloropirimidin-5-ilboronik asit (400 mg, 2.51 mmol) akabinde trietilamin (0.76 mL, 7.59 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 80 ℃'de 12 saat boyunca ısıtılır daha sonra v akum halinde konsantre edilir. Elde edilen ham katı su ile yıkanır, daha sonra başlıklı bileşiği (500 mg, % 74) vermek üzere kurutulur. LCMS (ES+) 265 $(M+H)^+$, RT 0.36 dakika.

REFERANS ÖRNEK 1

5-Bromo-3-{[2-(diflorometoksi) fenil] metil}-2-metilpirazolo[1,5-α] piridin

DCM (3 mL) içinde TFA (0.4 mL, 7.2 mmol) ve trietilsilan (1.2 mL) karıştırılmış bir çözeltisine 2-(diflorometoksi)benzaldehit (0.3 mL, 2.16 mmol) akabinde Ara ürün 4 (152 mg, 0.72 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırılır daha sonra vakum halinde konsantre edilir ve DCM (20 mL) ve doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) arasında kısımlarına ayrılır. Katmanlar ayrılır ve sulu katman, DCM (2 x 20 mL) ile geri ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar, sulu sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve vakum halinde konsantre edilir. Ham materyal, bir kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (100 mg, % 38) vermek üzere kolon kromatografisi (SiO_2, hekzan içinde % 10 - % EtOAc) ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.18 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J 1.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15-6.90 (m, 3H), 6.80-6.60 (m, 1H), 6.55 (t, 1H, J 73.6 Hz), 4.01 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). LCMS (ES+) 369.0 $(M+H)^+$, RT 2.82 dakika.

ÖRNEK 2

3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metil-5-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il] -pirazolo[1,5-α] piridin

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (150 mg, 0.4 mmol), Ara ürün 5 (116 mg, 0.4 mmol) ve sodyum karbonat (127 mg, 1.2 mmol) alınır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.2 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 °C'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (47 mg, % 26) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.66 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.55 (br s, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.86 (t, 1H, J 74.4 Hz,), 4.14 (s, 2H), 3.90-3.70 (m, 8H), 2.37 (s, 3H). LCMS (ES+) 452 $(M+H)^+$, RT 2.76 dakika.

REFERANS ÖRNEK 3

4-{3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il}benzensülfonamid

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (250 mg, 0.68 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diokzaborolan-2-il)benzensülfonamid

(230 mg, 0.81 mmol) ve sodyum karbonat (216 mg, 2.04 mmol) alınır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (249 mg, 0.34 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 °C'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (91 mg, % 32) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.45 (d, 1H, J 7.2 Hz), 8.02-7.94 (d, 2H, J 12.4 Hz), 7.87-7.79 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.69 (br s, 1H), 7.30-7.09 (m, 5H), 6.86 (t, 1H, J 74 Hz), 4.16 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). LCMS (ES+) 444 $(M+H)^+$, RT 2.45 dakika.

ÖRNEK 4

1-(5-{3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-karboksilik asit

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (250 mg, 0.68 mmol), Ara ürün 6 (204 mg, 0.82 mmol) ve sodyum karbonat (216 mg, 2.04 mmol) alınır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (249 mg, 0.34 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 °C'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (59 mg, % 18) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8.53 (s, 2H), 8.40 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.56 (t, 1H, J 74 Hz), 4.69 (d, 2H, J 13.2 Hz), 4.08 (br s, 2H), 3.15 (t, 2H, J 11.2 Hz), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H). LCMS (ES+) 494 $(M+H)^+$, RT 1.91 dakika.

ÖRNEK 5

4-(5-{3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il}pirimidin-2-il)piperazin-2-on

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (100 mg, 0.27 mmol), Ara ürün 7 (88 mg, 0.29 mmol) ve sodyum karbonat (85 mg,

0.81 mmol) alınır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (95 mg, 0.13 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 °C'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (24 mg, % 19) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.58 (s, 2H), 8.39 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.32 (br s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.82-6.35 (m, 1H), 6.56 (t, 1H, J 74 Hz), 6.13 (br s, 1H) 4.50 (s, 2H), 4.16-4.07 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). LCMS (ES+) 465 $(M+H)^+$, RT 2.22 dakika.

ÖRNEK 6

{3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metil-5-{2-[4-(metilsülfonil)piperazin-1-il] pirimidin-5-il}pirazolo[1,5-α] piridin

DCM (4 mL) içinde Ara ürün 9 (205 mg, 0.45 mmol) karıştırılmış bir çözeltisine, trietilamin (0.3 mL, 2.25 mmol) ve mesil klorür (0.1 mL, 1.35 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır, daha sonra su (5 mL) ile seyreltilir ve EtOAc (3 x 10 mL) ile ekstrakte edilir. Kombine edilmiş organik katmanlar susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir kırık beyaz katı olarak başlıklı bileşiği (27 mg, % 11) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.56 (s, 2H), 8.39 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.81-6.70 (m, 1H), 6.56 (t, 1H, J 74.4 Hz), 4.20-4.00 (m, 6H), 3.40-3.30 (m, 4 H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). LCMS (ES+) 529 $(M+H)^+$, RT 2.68 dakika.

ÖRNEK 7

1-(5-{3-[2-(Diflorometoksi)benzil] -2-metilpirazolo[1,5-α] piridin-5-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-karboksilik asit

Bir 10 mL mikro dalga flakon içerisine, 1,4-diokzan (4 mL) ve su (1 mL) içinde Örnek 1 (120 mg, 0.32 mmol), Ara ürün 11 (84 mg, 0.32 mmol) ve sodyum karbonat (102 mg, 0.96 mmol) alınır. Reaksiyon karışımı 10 dakika boyunca gazdan arındırılır, tekrar ilave bir 10 dakika boyunca tekrar gazdan arındırılmasının ardından $Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg, 0.096 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı, bir mikro dalga reaktör içinde 45 dakika boyunca 125 °C'de ısıtılır, daha sonra EtOAc (~20 mL) ile seyreltilir ve selit boyunca

filtre edilir. Organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve vakum halinde konsantre edilir, daha sonra bir kahverengi katı olarak başlıklı bileşiği (18 mg, % 11) vermek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılır. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.52 (s, 2H), 8.39 (d, 1H, J 7.2 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.81-6.71 (m, 1H), 6.55 (t, 1H, J 74.4 Hz), 4.40 (dd, 2H, J 13.7, 15 4.8 Hz), 4.08 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (d, 2H, J 13.7 Hz), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS (ES+) 508 $(M+H)^+$, RT 2.12 dakika.