

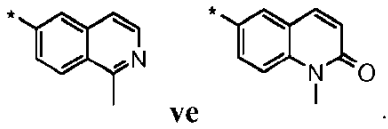
ÖZET**SMAC MİMETİKLERİ OLARAK 6-ALKİNİL-PİRİDİN
TUREVLERİ**

5

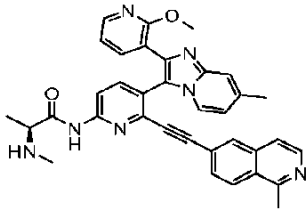
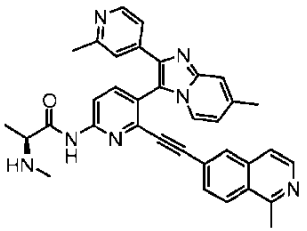
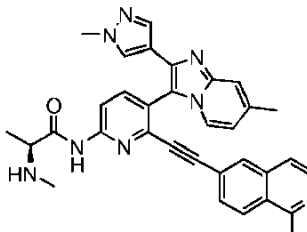
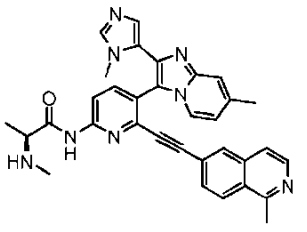
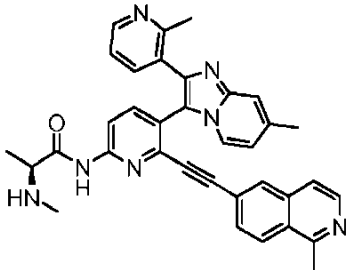
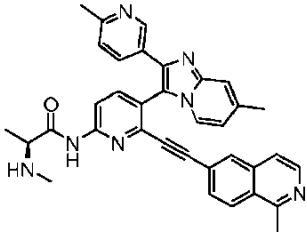
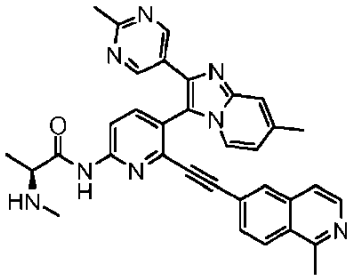
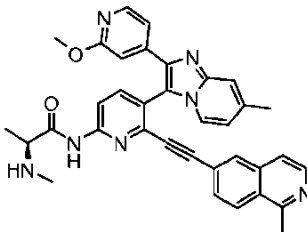
Bu buluş, genel formül (I) ile gösterilen 6-alkinil-piridin ile, bunların SMAC mimetikleri olarak kullanımları ile, bunları içeren farmasötik bileşimler ile, ve bunların, kanser gibi, aşırı veya anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilen hastalıkların önlenmesi ve/veya
10 tedavisi için ilaç olarak kullanımı ile ilgilidir. R¹ ila R⁴ arasındaki gruplar, istemlerde ve açıklamada verilen anlamlara sahiptir.

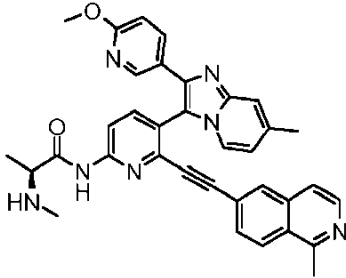
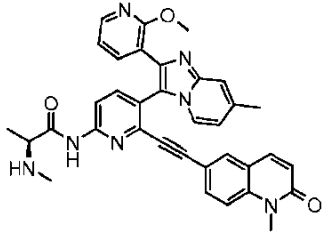
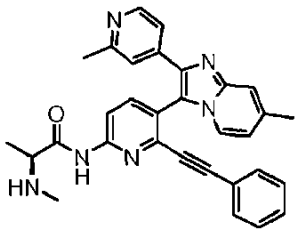
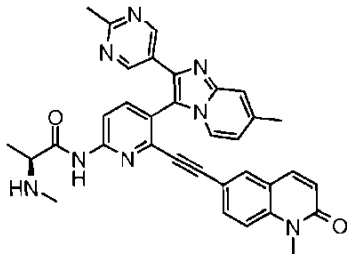
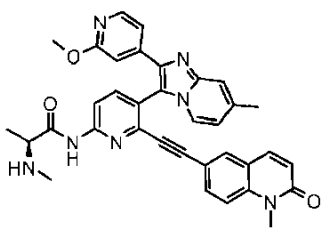
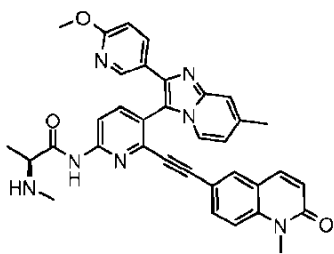
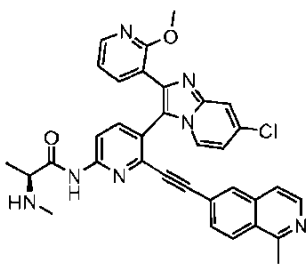
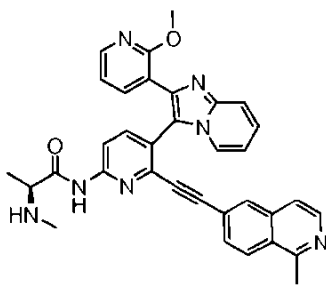
3. İstem 1'e veya istem 2'ye göre bileşik veya tuzları olup, burada R^2 hidrojen, $-CH_3$ ve Cl içerisinden seçilir.

4. 1 ila 3 arasındaki istemlerden herhangi birine göre bileşik veya tuzları olup, burada R^1 hidrojen ve R^2 hidrojen, $-CH_3$ ve Cl içerisinde seçilir.
5. 1 ila 4 arasındaki istemlerden herhangi birine göre bileşik veya tuzları olup, burada R^4 , $-C_{1-3}$ alkil veya $-O-C_{1-3}$ alkil ile süstitüe edilmiş 6 üyeli bir heteroarildir.
6. 1 ila 4 arasındaki istemlerden herhangi birine göre bileşik veya tuzları olup, burada R^4 , her biri bağımsız olarak $-C_{1-3}$ alkil veya $-O-C_{1-3}$ alkil ile süstitüe edilmiş piridil, pirimidinil, pirazolil, imidazolil içerisinde seçilir.
7. 1 ila 4 arasındaki istemlerden herhangi birine göre bileşik veya tuzları olup, burada R^4 , her biri bağımsız olarak $-CH_3$ veya $-O-CH_3$ ile süstitüe edilmiş piridil, pirimidinil, pirazolil, imidazolil içerisinde seçilir.
8. 1 ila 7 arasındaki istemlerden herhangi birine göre bileşik veya tuzları olup, burada R^3 aşağıdakiler içerisinde seçilir: fenil,



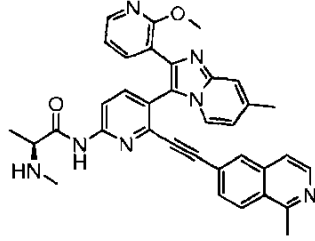
9. İstem 1'e göre bileşik olup, aşağıdakiler içerisinde seçilir:

#	Yapı	#	Yapı
(S)-1		(S)-2	
(S)-3		(S)-4	
(S)-5		(S)-6	
(S)-7		(S)-8	
(S)-9		(S)-10	

			
(S)-11		(S)-12	
(S)-13		(S)-14	
(S)-15		(S)-16	

veya bunun tuzlarıdır.

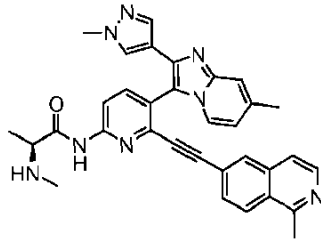
10. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir

(S)-1

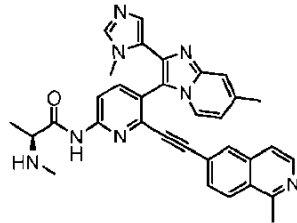
veya bunun tuzlarıdır.

11. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir

5

(S)-3

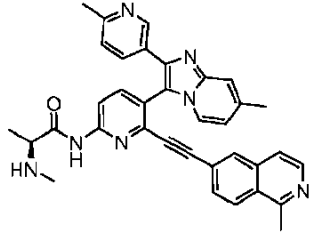
veya bunun tuzlarıdır.

12. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir**(S)-4**

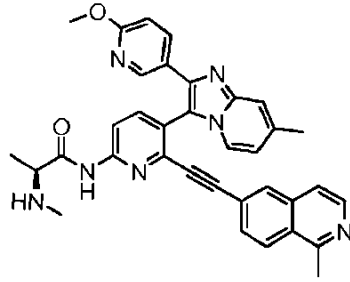
veya bunun tuzlarıdır.

10

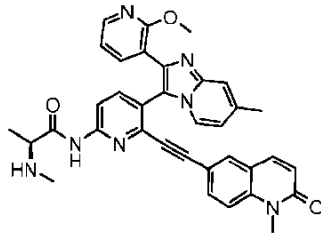
13. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir

(S)-6

veya bunun tuzlarıdır.

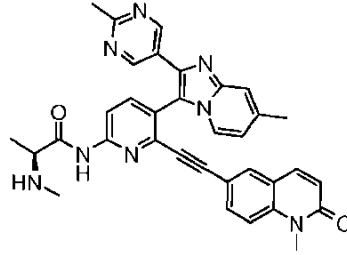
14. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir**(S)-9**

5 veya bunun tuzlarıdır.

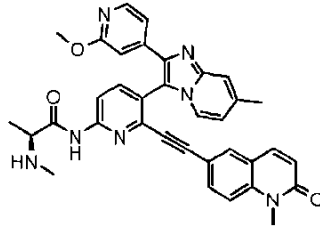
15. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir**(S)-10**

veya bunun tuzlarıdır.

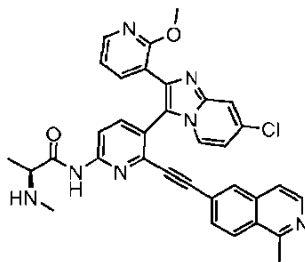
10 **16.** İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir

(S)-12

veya bunun tuzlarıdır.

17. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir**(S)-13**

5 veya bunun tuzlarıdır.

18. İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir**(S)-15**

veya bunun tuzlarıdır.

10 **19.** İstem 9'a göre, aşağıdaki formül ile gösterilen bileşiktir

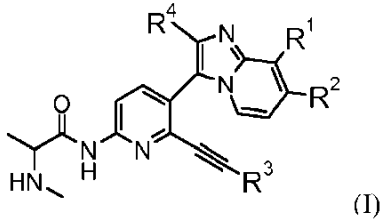
25189

TARİFNAME

SMAC MİMETİKLERİ OLARAK 6-ALKİNİL-PİRİDİNTUREVLERİ

5

Bu buluş, genel formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir



(I)

10

burada, R^1 ila R^4 arasındaki gruplar, istemlerde ve açıklamada verilen anlamlara sahiptir. Buluşa uygun bileşikler, aşırı veya anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilen hastalıkların tedavisi için uygundur; bu tür bileşikleri içeren farmasötik preparatlar ile, ve bunların ilaç olarak kullanımı ile ilgilidir. Buluşa uygun bileşikler IAP aktivitesini modüle eder.

15

Buluşun arka planı

Programlı hücre ölümünün bir formu olan apoptoz, tipik olarak, çokhücreli organizmalardaki sağlık dokuların normal gelişimi ve idamesi içerisinde meydana gelir. Hasarlı, hasta veya gelişimsel açıdan fazlalık olan hücrelerin giderilmesine yol açan ve enflamasyon veya nekroz belirtisi vermeyen, karmaşık bir süreçtir. Dolayısı ile,

20

apoptoz, gelişimin normal bir parçası olarak, normal hücresel homeostazın korunmasında, veya kemoterapi ve radyasyon gibi uyaranların sonucu olarak meydana gelir.

- 5 İntrensek apoptoz yolağının kanserde ve lenfoproliferatif sendromlarda, ve ayrıca, multipl skleroz ve romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklarda deregüle olduğu bilinmektedir. Ek olarak, viral ve bakteriyel enfeksiyonların gelişiminde ve devamında bir konak apoptoz yanıtında değişiklikler tarif edilmiştir. Kanser hücreleri
- 10 apoptoz ile başa çıkma veya apoptozu aradan çıkarma yeteneğini kazanır, hipoksi, endojen sitokinler, radyasyon tedavileri ve kemoterapi gibi kuvvetli pro-apoptotik sinyallere karşın uygun olmayan şekilde proliferasyona devam eder. Otoimmün hastalıkta, patojenik efektör hücreler normal apoptoz işaretlerine karşı dirençli
- 15 hale gelebilir. Apoptoz işleyişinde anti-apoptotik yolların aktivitesindeki veya anti-apoptotik genlerin ekspresyonundaki artıştan kaynaklanan değişiklikler dahil olmak üzere çok sayıda mekanizma direnç neden olabilir. Dolayısı ile, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek suretiyle kanser hücrelerinde apoptotik indüksiyon
- 20 eşikliğini düşüren yaklaşımlar, klinik açıdan önemli yararlılığa sahip olabilir.

- Kaspazlar, apoptoz sinyallemede kilit efektör moleküller olarak işlev görürler. Kaspazlar (sistein içeren aspartat spesifik proteazlar)
- 25 kuvvetli proteazlardır, ve aktive edildiklerinde vital hücre proteinlerini hücrenin içerisinden hareketle parçalarlar. Kaspazlar yüksek aktiviteye sahip proteazlar olduklarından, erken hücre ölümünü önlemek için bu protein ailesinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi

gereklidir. Genel olarak, kaspazlar, aktivasyon için proteolitik işlem gerektiren büyük, inaktif zimogenler olarak sentezlenir. Bu proteolitik işlem, kaspazların regüle edilmesi yollarından sadece biridir. İkinci regülasyon mekanizması, kaspazlara bağlanan ve onları inhibe eden
5 bir protein ailesi yoluyla.

Kaspazları inhibe eden bir molekül ailesi, Apoptoz İnhibitörleridir (IAP) (Deveraux ve ark., J Clin Immunol (1999), 19: 388-398). IAP'ler, orijinal olarak, bakulovirüste, anti-apoptotik bir gen olan P35
10 proteini fonksiyonunu ikame edebilme yetenekleri ile keşfedilmiştir (Crook ve ark. (1993) J Virology 67, 2168-2174). İnsan IAP'lerinin karakterize edici özelliği, bakulovirüs IAP tekrar (BIR) bölgeleri olarak bilinen bir ila üç homolog yapısal bölgenin varlığıdır. Bazı IAP ailesi üyeleri, ayrıca, C ucunda, hedef proteinleri, E3 ligaz
15 fonksiyonları yoluyla ubikuitilleyebilen bir RING çinko parmak bölgesi içerir. İnsan IAP'lerinin, XIAP, HIAP1 (cIAP2 olarak da adlandırılır), ve HIAP2 (cIAP1), her üçü de üç BIR bölgesine, ve bir karboksi terminal RING çinko parmak bölgesine sahiptir. Diğer bir IAP olan NAIP, üç BIR bölgesine (BIR1, BIR2 ve BIR3) sahiptir,
20 ancak RING bölgesine sahip değildir; diğer yandan, Livin, TsIAP ve MLIAP, tek BIR bölgesine ve bir RING bölgesine sahiptir. X kromozomu bağlı apoptoz inhibitörü (XIAP), başlatıcı kaspaz olan Kaspaz-9'u, ve efektör kaspazlar olan Kaspaz-3 ve Kaspaz-7'yi doğrudan bağlanmak suretiyle inhibe edebilen bir IAP'lara bir örnek
25 olarak verilebilir. XIAP, ayrıca, bir RING çinko parmak bölgesinin E3 ligaz aktivitesi yoluyla, ubikuitilasyon aracılı proteazom yolağı üzerinden kaspazların degradasyonunu indükleyebilir. Kaspaz-9'un inhibisyonuna XIAP'nin BIR3 bölgeleri aracılık ederken, efektör

kaspazlar bağlayıcı-BIR2 bölgesine bağlanmak suretiyle inhibe edilir. BIR bölgeleri, aynı zamanda, IAP'lerin tümör nekroz faktörü reseptörü ilişkili faktör (TRAF'ler)-1 ve -2 ile, ve NFkB aktivasyonu yoluyla sağkalım sinyallemesini etkileyen adaptör proteinler TAB1 ile etkileşimlerine de aracılık eder. Dolayısı ile, IAP proteinleri, aktif kaspazları inhibe etmek veya hücrel sinyallemeyi bir pro-sağkalım moduna yeniden yönlendirmek suretiyle apoptoz kaskadı üzerinde doğrudan fren işlevine sahip olabilir. Survivin, antiapoptotik proteinlerin IAP ailesinin diğer bir üyesidir. Proteinin homologları hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda bulunduğundan, evrim sürecinde işlevsel açıdan korunduğu gösterilmiştir.

Kanser hücreleri ve otoimmün hastalıkta yer alan hücreler, IAP protein ailesinin bir veya daha fazla üyesinin sürekli aşırı ekspresyonu suretiyle apoptozu önleyebilir. Örneğin, IAP aşırı ekspresyonunun birden çok kanserde kötü klinik sonuç açısından prognostik olduğu, ve RNAi stratejileri yoluyla IAP ekspresyonunun azaltılmasının, tümör hücrelerini kemoterapi, radyoterapi ve ölüm reseptörü ligandları dahil olmak üzere geniş bir aralıktaki apoptotik saldırılara karşı duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. XIAP için, bu durum, lösemi ile yumurtalık kanseri gibi çok çeşitli kanserlerde gösterilmiştir. Her iki geni de kapsayan 11q21-q23 bölgesinin sık kromozom amplifikasyonu sonucundaki cIAP 1 ve cIAP2 aşırı ekspresyonu, medulloblastomalar, renal hücre karsinomaları, glioblastomalar, ve gastrik karsinomalar dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde gözlemlenmiştir.

Bu etkileşim, "ikinci mitokondri türevi kaspaz aktivatörü" (kısaca ve bundan sonra, SMAC) olarak adlandırılan ve doğal olarak bulunan bir

IAP antagonisti olan NH₂ terminal yedi amino asitlik artıkları tarafından inhibe edildiğinden, X bağı apoptoz inhibitörünün (XIAP) bakuloviral IAP tekrar-3 (BIR3) bölgesi ile kaspaz-9 arasındaki etkileşim terapötik ilgi konusudur. Apoptotik sinyallemenin yeniden
5 yapılandırılması suretiyle kanserde etkililik beklentisi ile, küçük molekülü SMAC mimetikleri üretilmiştir.

Dolayısı ile, kanser gibi, aşırı veya anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilen hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisi için faydalı
10 SMAC mimetiklerinin sağlanmasına ihtiyaç vardır.

Mevcut buluşun amacı, aşırı ve/veya anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilen hastalıkların önlenmesinde ve/veya tedavisinde, bilhassa kanserin tedavisinde kullanılabilecek yeni bileşikleri
15 sağlamaktır. Buluşa göre bileşikler IAP-SMAC protein-protein-etkileşiminin güçlü bir inhibitör etkisi ile karakterize edilmektedir.

IAP-SMAC protein-protein-etkileşiminin güçlü bir şekilde inhibisyonuna ek olarak, farmasötik ürünlerin geliştirilmesi bakımından etkin maddenin FDA Kılavuzlarında önerildiği üzere,
20 P450 için düşük inhibisyon göstermesi önemlidir. P450 izoenzimlerinin düşük inhibisyonunu gösteren, ideal olarak 5 µM'nin üzerinde IC₅₀ değerlerine sahip olan bileşiklere sahip olunması istenmektedir.

25

SMAC mimetikleri veya IAP inhibitörleri olarak 6-alkinil-piridin türevleri WO 2013/127729'da da tarif edilmiştir.

Tablo 1’de tekniğin bilinen durumuna ait WO 2013/127729 dokümanındaki, merkezi piridin halkasının 5 pozisyonunda imidazo[1,2-a]piridine bağlı 6 üyeli bir heteroaril süstitüenti ile karakterize edilen bazı örnekleri, bunların beş P450 izoenziminin inhibisyonunu temsil eden IC50 değerleri ve bunların çözünürlük değerleri ile birlikte özetlenmektedir.

Tablo 1’deki bileşikler için, beş P450 izoenziminden 3-5’i için IC50’nin 5 µM’den düşük olduğu bulunmuştur.

10

Yukarıda belirtildiği üzere, P450 izoenziminin inhibisyonu için istenen aralık 5 µM’nin üzerindeki bir IC50’dır. Daha tercihen, IC50 beş izoenzimin hepsi için 5 µM’den yüksektir.

15 Dolayısıyla, merkezi piridin halkasının 5 pozisyonunda bir imidazo[1,2-a]piridine bağlı 6 üyeli bir heteroaril ile karakterize edilen, P450 izoenzimlerinin daha düşük inhibisyonunu gösteren, 5µM üzerindeki IC50 değerleri ile temsil edilen bileşiklerin sağlanmasına ihtiyaç vardır.

20

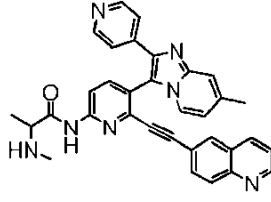
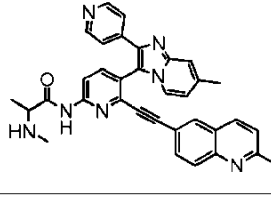
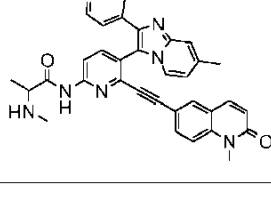
Buluşa göre bileşikler, 5-6 üyeli heteroarilin ayrıca bir alkil grubu veya bir oksialkil grubu ile süstitüe edilmiş olması ile Tablo 1’deki bileşiklerden ayrılırlar.

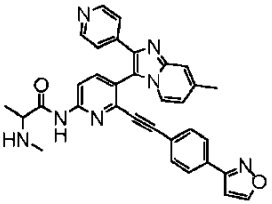
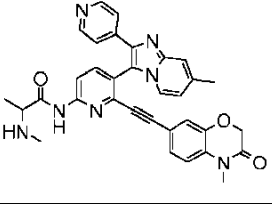
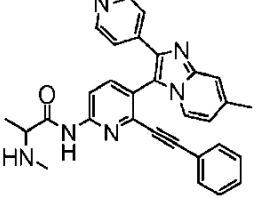
25 Şaşırtıcı bir şekilde, buluşa göre bileşikler düşük P450 inhibisyonu göstermektedir, yani 5 P450 izoenziminden hiçbirisi veya en fazla 2 tanesi IC50 < 5 µM ile inhibe edici değerler sergilemektedir.

Dolayısıyla, buluşa göre bileşikler IAP-SMAC protein-protein-etkileşimde güçlü bir inhibitör etki ve P450 izoenzimlerinde düşük bir inhibisyon göstermektedir.

- 5 Tercih edilen buluşa göre bileşikler, IAP-SMAC protein-protein etkileşiminin güçlü bir şekilde inhibisyonu ile, P450 izoenzimlerinin düşük inhibisyonunu ve pH 6,8’de 10 µg/ml çözünürlüğü kombine eden bileşiklerdir.

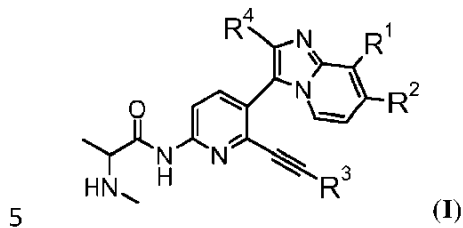
TABLO 1.

WO 2013/127729’deki ölçülen örnekler pek çok P450 izoenzimi 5 µM’nin altındaki konsantrasyonlarda bile inhibe etmektedir ve ağırlıklı olarak pH 6,8’de düşük çözünürlük göstermektedir.							
Örnek no.	Yapı	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4	Çözünürlük pH 6,8 [µg/ml]
27		5,3	0,3	0,4	9,3	3,7	3
64		4,3	0,5	0,4	5,2	2,1	mevcut değil
81		2,8	1,2	0,9	3,4	4,0	8
82		4,8	0,3	0,4	2,2	2,3	mevcut

							değil
94		2,9	4,9	0,7	3,3	>50	mevcut değil
185		16	1,7	4,8	2,7	3,0	60

Buluşun ayrıntılı açıklaması

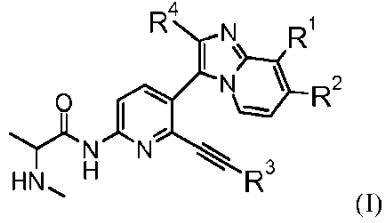
Mevcut buluş, formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir



burada, **R¹** ila **R⁴** tarifnamede ve istemlerde tanımlanan şekildedir. Formül (I) ile gösterilen bileşikler SMAC mimetikleri olarak etki eder. Dolayısı ile, buluşa uygun bileşikler, örneğin IAP proteininin aşırı ekspresyonu sonucunda apoptoz eşliğinin yükselmesi ile karakterize edilen hastalıkların tedavisi için kullanılabilir. Tercihen, buluşa uygun bileşikler kanser tedavisinde kullanılabilir.

10

Bu nedenle, mevcut buluş, genel formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir.



5 Burada

R^1 , hidrojen, $-C_{1-3}$ alkil ve halojen içerisinden seçilir;

R^2 , hidrojen, $-C_{1-3}$ alkil ve halojen içerisinden seçilir;

R^3 , fenil veya 9 ila 14 üyeli bir heteroaril içerisinden seçilir, burada bu grupların her biri isteğe bağlı olarak R^5 ile süstitüe edilmiştir veya

10 R^3 , 5-6 üyeli bir heterosikloalkil ile kaynaşmış bir fenil molekül bölgesidir, burada bu grupların her biri isteğe bağlı olarak ve bağımsız olarak bir veya daha fazla R^6 ile süstitüe edilmiştir;

R^4 , $-C_{1-3}$ alkil ya da $-O-C_{1-3}$ alkil ile süstitüe edilmiş 5 veya 6 üyeli bir heteroarildir;

15 R^5 , $-C_{1-3}$ alkildir;

R^6 , $=O$ veya $-C_{1-3}$ alkildir;

ve burada, formül (I) ile gösterilen bileşikler isteğe bağlı olarak tuzları formunda mevcut olabilir.

20 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^1 hidrojen, $-CH_3$, $-Cl$ içerisinden seçilir.

Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^2 $-H$, $-CH_3$, $-Cl$ içerisinden seçilir.

Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^1 hidrojenidir ve R^2 -CH₃ ve Cl içerisinde seçilir.

- 5 Buluşa göre tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -C₁₋₃alkil veya -O-C₁₋₃alkil ile süstitüe edilmiş 6 üyeli bir heteroarildir.

- 10 Buluşa göre tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -CH₃ veya -O-CH₃ ile süstitüe edilmiş 6 üyeli bir heteroarildir.

- 15 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada R^4 , her biri bağımsız olarak -C₁₋₃alkil veya -O-C₁₋₃alkil ile süstitüe edilmiş piridil, pirimidinil, pirazolil, imidazolil içerisinde seçilir.

- 20 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada R^4 , her biri bağımsız olarak -CH₃ veya -O-CH₃ ile süstitüe edilmiş piridil, pirimidinil, pirazolil, imidazolil içerisinde seçilir.

Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -CH₃ ile süstitüe edilmiş piridildir.

25

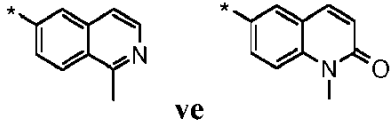
Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -O-CH₃ ile süstitüe edilmiş piridildir.

Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -CH₃ ile süstitüe edilmiş pirimidinildir.

5 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -CH₃ ile süstitüe edilmiş pirazolildir.

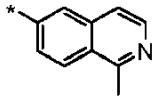
Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^4 -CH₃ ile süstitüe edilmiş imidazolildir.

10 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^3 fenil,

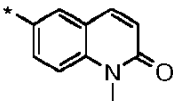


içerisinden seçilir.

15 Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^3 aşağıdaki bileşiktir:



Tercih edilen bir uygulamada, buluş formül (I) ile gösterilen bileşikler ile ilgilidir, burada, R^3 aşağıdaki bileşiktir:



20

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bileşikler ile ilgili olup, burada, söz konusu bileşikler kanser tedavisinde kullanım amaçlıdır.

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bileşikler ile ya da onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ile ilgili olup, burada, söz konusu bileşikler ilaç olarak kullanım amaçlıdır.

5

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bileşikler ile ya da onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ile ilgili olup, burada, söz konusu bileşikler, kanserin, enfeksiyonların, enflamasyonların ve
10 otoimmün hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım amaçlıdır.

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bileşikler ile ya da
15 onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ile ilgili olup, burada, söz konusu bileşikler, kanserin, tercihen meme karsinomalarının, bilhassa üçlü negatif meme kanserinin (TNBC), prostat, beyin veya yumurtalık karsinomalarının, küçük hücreli dışı akciğer karsinomalarının (NSCLC), melanomaların, akut miyeloid lösemisinin
20 (AML) ve kronik lenfatik lösemilerin (CLL) tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım amaçlıdır.

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bileşikler ile ya da
25 onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ile ilgili olup, burada, söz konusu bileşikler, meme karsinomalarının, bilhassa üçlü negatif meme kanserinin (TNBC), prostat, beyin veya yumurtalık karsinomalarının, küçük hücreli dışı akciğer karsinomalarının

(NSCLC), melanomaların, akut miyeloid löseminin (AML) ve kronik lenfatik lösemilerin (CLL) tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanım amaçlıdır.

- 5 Diğer bir özellikte, buluş kanserin tedavisi ve/veya önlenmesi için bir yöntem ile ilgili olup, söz konusu yöntem, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bir bileşiğin, veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarından birinin terapötik açıdan etkili bir miktarının bir insana
10 uygulanmasını içerir.

- Diğer bir özellikte, buluş meme karsinomasının, bilhassa üçlü negatif meme kanserinin (TNBC), prostat, beyin veya yumurtalık karsinomalarının, küçük hücreli dışı akciğer karsinomalarının
15 (NSCLC), melanomaların, akut miyeloid löseminin (AML) ve kronik lenfatik lösemilerin (CLL) tedavisi ve/veya önlenmesi için bir yöntem ile ilgili olup, söz konusu yöntem, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bir bileşiğin, veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarından
20 birinin terapötik açıdan etkili bir miktarının bir insana uygulanmasını içerir.

- Diğer bir özellikte, buluş, aktif madde olarak genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine
25 uygun bir veya daha fazla bileşiği ya da onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, isteğe bağlı olarak, alışılageldik yardımcı maddeler ve/veya taşıyıcılar ile birlikte içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Diğer bir özellikte, buluş, genel formül (I) ile gösterilen veya yukarıda bildirilen uygulamalardan herhangi birine uygun bir veya daha fazla bileşiği ya da onların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını, ve formül (I)'den farklı olan en az bir başka sitostatik veya sitotoksik aktif maddeyi içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Tanımlar

Burada spesifik olarak tanımlanmamış olan ifadeler, teknikte uzman kişiler için tarifnamenin geneli ve bağlamın bütünü ışığında açık olan anlamlara sahiptir.

10

Burada kullanılan şekliyle, aksi belirtilmedikçe aşağıdaki tanımlar geçerlidir:

Aşağıda tanımlanan gruplar, radikal, veya molekül bölgelerinde, karbon atomlarının sayısı, sıklıkla, grubun öncesinde belirtilir, örneğin, -C₁₋₅alkil, 1 ila 5 adet karbon atomu içeren bir alkil grubu veya radikal anlamına gelir. Genel olarak, iki veya daha fazla alt gruba sahip gruplar için, ilk adlandırılan alt grup, radikal eklenme noktasıdır, örneğin, -C₁₋₅alkil-C₃₋₁₀sikloalkil, bir C₁₋₅alkile bağlı olan bir C₃₋₁₀sikloalkil grubu anlamına gelir, burada, bunlardan ikincisi çekirdek yapıya veya sübstitüentin ekli olduğu gruba bağlıdır.

20

Bir veya daha fazla heteroatom (heteroalkil, heteroaril, heteroarilalkil, heterosiklil, heterosiklilalkil) içeren gruplardaki üyelerin sayısı, tüm halka üyelerinin veya zincir üyelerinin toplam atom sayısı veya tüm halka ve zincir üyelerinin toplamı tarafından gösterilir.

25

Teknikte uzman kişiler, bir nitrojen atomu içeren sübstitüent gruplarının, aynı zamanda, **amin** veya **amino** olarak da

belirtilebileceğini takdir edecektir. Benzer şekilde, oksijen atomu içeren gruplar da, örneğin **alkoksi** gibi, **-oksi** ile belirtilebilir. **-C(O)-** içeren gruplar, ayrıca, **karboksi** olarak da belirtilebilir; **-NC(O)-** içeren gruplar, ayrıca, **amit** olarak da belirtilebilir; **-NC(O)N-** içeren gruplar, ayrıca, **üre** olarak da belirtilebilir; **-NS(O)₂-** içeren gruplar, ayrıca, **sülfonamit** olarak da belirtilebilir.

Alkil, hem doğrusal hem de dallanmış formda bulunabilecek monovalent, doymuş hidrokarbon zincirlerini belirtir. Bir **alkil** süstitüe edilmiş ise, süstitüsyon, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisüstitüsyon ile, hidrojen taşıyan karbon atomlarının hepsi üzerinde meydana gelebilir.

"C₁₋₅-alkil" terimi örneğin aşağıdakileri içerir: metil (Me; **-CH₃**), etil (Et; **-CH₂CH₃**), 1-propil (n-propil; n-Pr; **-CH₂CH₂CH₃**), 2-propil (i-Pr; iso-propil; **-CH(CH₃)₂**), 1-bütil (n-bütil; n-Bu; **-CH₂CH₂CH₂CH₃**), 2-metil-1-propil (iso-bütil; i-Bu; **-CH₂CH(CH₃)₂**), 2-bütil (sec-bütil; sec-Bu; **-CH(CH₃)CH₂CH₃**), 2-metil-2-propil (tert-bütil; t-Bu; **-C(CH₃)₃**), 1-pentil (n-pentil; **-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃**), 2-pentil (**-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃**), 3-pentil (**-CH(CH₂CH₃)₂**), 3-metil-1-bütil (iso-pentil; **-CH₂CH₂CH(CH₃)₂**), 2-metil-2-bütil (**-C(CH₃)₂CH₂CH₃**), 3-metil-2-bütil (**-CH(CH₃)CH(CH₃)₂**), 2,2-dimetil-1-propil (neopentil; **-CH₂C(CH₃)₃**), 2-metil-1-bütil (**-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃**).

Herhangi bir ilave tanıma sahip olmayan propil, bütil, pentil, vb. ifadeleri ile, tüm izomerik formlar dahil olmak üzere, karşılık gelen sayıda karbon atomuna sahip olan doymuş hidrokarbon grupları kast edilmektedir.

Yukarıdaki **alkil** tanımı **alkilin**, örneğin C_{x-y} -**alkilamino** veya C_{x-y} -**alkiloksi** veya C_{x-y} -**alkoksi** gibi başka bir grubun bir parçası olduğu durumda da geçerlidir, burada, C_{x-y} -**alkiloksi** and C_{x-y} -**alkoksi** aynı grubu belirtir.

5

Alkilen terimi de **alkil**den türetilir. **Alkilen**, **alkilin** aksine iki değerliklidir ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, ikinci değerlik bir **alkil**den bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle oluşturulur. İlgili gruplar örneğin şunlardır: $-CH_3$ ve $-CH_2$, $-CH_2CH_3$ ve $-CH_2CH_2$ veya $>CHCH_3$ vb.

10

" **C_{1-4} -alkilen**" ifadesi örneğin $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CHCH(CH_3)_2)-$ ve $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 'i içerir. Diğer **alkilen** örnekleri şunlardır: metilen, etilen, propilen, 1-metil etilen, bütilen, 1-metil propilen, 1,1-dimetil etilen, 1,2-dimetil etilen, pentilen, 1,1-dimetil propilen, 2,2-dimetil propilen, 1,2-dimetil propilen, 1,3- dimetil propilen, vb.

20

Propilen, bütilen, pentilen, hekzilen vb. daha ayrıntılı bir tanıma sahip olmayan jenerik ifadeler ile, karşılık gelen sayıda karbon atomuna sahip olan düşünülebilir tüm izomerik formlar kast edilmektedir, yani, propilen 1-metil etileni içerir, ve bütilen 1-metil propilen, 2-metil propilen, 1,1-dimetil etilen ve 1,2-dimetil etileni içerir. Yukarıdaki **alkilen** tanımı, ayrıca, alkilenin $HO-C_{x-y}$ -**alkilenamino** veya H_2N-C_{x-y} -

25

alkilenoksidedeki gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Alkilden farklı olarak, **alkenil** en az iki karbon atomundan oluşur, burada, en az iki komşu karbon atomu birbirine bir C-C çift bağı ile bağlanmıştır. Burada daha önce tanımlanmış olan, en az iki karbon atomuna sahip bir **alkilden**, komşu karbon atomları üzerindeki iki hidrojen atomunun formel olarak uzaklaştırılması, ve boş değerliklerin ikinci bir bağ oluşturmak üzere doyurulması durumunda, ilgili **alkenil** oluşturulur.

Alkenil örnekleri şunlardır: vinil (etenil), prop-1-enil, alil (prop-2-enil), izopropenil, büt-1-enil, büt-2-enil, büt-3-enil, 2-metil-prop-2-enil, 2-metil-prop-1-enil, 1-metil-prop-2-enil, 1-metil-prop-1-enil, 1-metiliden propil, pent-1-enil, pent-2-enil, pent-3-enil, pent-4-enil, 3-metil-büt-3-enil, 3-metil-büt-2-enil, 3-metil-büt-1-enil, hekz-1-enil, hekz-2-enil, hekz-3-enil, hekz-4-enil, hekz-5-enil, 2,3-dimetil-büt-3-enil, 2,3-dimetil-büt-2-enil, 2-metiliden-3-metilbütül, 2,3-dimetil-büt-1-enil, hekza-1,3-dienil, hekza-1,4-dienil, penta-1,4-dienil, penta-1,3-dienil, büta-1,3-dienil, 2,3-dimetil büta-1,3-dien vb.

Propenil, bütenil, pentenil, hekzenil, bütadienil, pentadienil, hekza-dienil, heptadienil, oktadienil, nonadienil, dekadienil vb. herhangi bir ilave tanıma sahip olmayan jenerik ifadeler ile, ilgili sayıda karbon atomuna sahip olan düşünülebilir tüm izomerik formlar kast edilmektedir, yani, propenil prop-1-enil ve prop-2-enili içerir, bütenil büt-1-enil, büt-2-enil, büt-3-enil, 1-metil-prop-1-enil, 1-metil-prop-2-enili içerir, vb.

Alkenil, isteğe bağlı olarak, çift bağlara göre cis veya trans ya da E veya Z oryantasyonunda bulunabilir.

Yukarıdaki **alkenil** tanımı, ayrıca, **alkenilin** örneğinin C_{x-y} -**alkenilamino** veya C_{x-y} -**alkeniloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Alkilenden farklı olarak, **alkenilen**, en az iki karbon atomundan oluşur, burada, en az iki komşu karbon atomu birbirine bir C-C çift
10 bağı ile bağlanmıştır. Burada daha önce tanımlanmış olan, en az iki karbon atomuna sahip bir **alkilenden**, komşu karbon atomları üzerindeki iki hidrojen atomunun formel olarak uzaklaştırılması, ve boş değerliklerin ikinci bir bağ oluşturmak üzere doyurulması durumunda, ilgili **alkenilen** oluşturulur.

15

Alkenilen örnekleri şunlardır: etenilen, propenilen, 1-metil etenilen, bütenilen, 1-metil propenilen, 1,1-dimetil etenilen, 1,2-dimetil etenilen, pentenilen, 1,1-dimetil propenilen, 2,2-dimetil propenilen, 1,2- dimetil propenilen, 1,3-dimetil propenilen, hekzenilen vb.

20

Propenilen, bütenilen, pentenilen, hekzenilen vb. herhangi bir ilave tanıma sahip olmayan jenerik ifadeler ile, karşılık gelen sayıda karbon atomuna sahip düşünülebilir tüm izomerik formlar kast edilmektedir, yani, propenilen 1-metiletlenileni içerir, ve bütenilen 1-metil
25 propenilen, 2-metil propenilen, 1,1-dimetil etenilen ve 1,2-dimetil etenileni içerir.

Alkenilen, isteğe bağlı olarak, çift bağlara göre cis veya trans ya da E veya Z oryantasyonunda bulunabilir.

Yukarıdaki **alkenilen** tanımı **alkenilenin** örneğin HO-C_{x-y}-**alkenilenamino** veya H₂N-C_{x-y}-**alkenilenoksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Alkilden farklı olarak, **alkinil** en az iki karbon atomundan oluşur, burada, en az iki komşu karbon atomu birbirine bir C-C üçlü bağı ile bağlanmıştır. Burada daha önce tanımlanmış olan, en az iki karbon atomuna sahip bir **alkilden**, komşu karbon atomları üzerindeki iki hidrojen atomunun formel olarak uzaklaştırılması, ve boş değerliklerin ikinci ilave bağ oluşturmak üzere doyurulması durumunda, ilgili **alkinil** oluşturulur.

15

Alkinil örnekleri şunlardır: etinil, prop-1-inil, prop-2-inil, büt-1-inil, büt-2-inil, büt-3-inil, 1-metil-prop-2-inil, pent-1-inil, pent-2-inil, pent-3-inil, pent-4-inil, 3-metil-büt-1-inil.

Propinil, bütinil, pentinil, vb. herhangi bir ilave tanıma sahip olmayan jenerik ifadeler ile, karşılık gelen sayıda karbon atomuna sahip düşünülebilir tüm izomerik formlar kast edilmektedir, yani, propinil prop-1-inil ve prop-2-inili içerir, bütinil büt-1-inil, büt-2-inil, büt-3-inil, 1-metil-prop-1-inil, 1-metil-prop-2-inili içerir.

25

Bir hidrokarbon zincirinde hem en az bir çift bağ hem de en az bir üçlü bağ varsa, söz konusu hidrokarbon zinciri tanım gereği **alkinil** alt grubuna aittir.

Yukarıdaki **alkinil** tanımı **alkinilin** örneğin C_{x-y} -**alkinilamino** veya C_{x-y} -**alkiniloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

- 5 **Alkilenden** farklı olarak, **alkinilen** en az iki karbon atomundan oluşur, burada, en az iki komşu karbon atomu birbirine bir C-C üçlü bağı ile bağlanmıştır. Burada daha önce tanımlanmış olan, en az iki karbon atomuna sahip bir **alkilenden**, komşu karbon atomları üzerindeki iki hidrojen atomunun formel olarak uzaklaştırılması, ve boş değerliklerin
- 10 ikinci ilave bağ oluşturmak üzere doyurulması durumunda, ilgili **alkinilen** oluşturulur.

- Alkinilen** örnekleri şunlardır: etinilen, propinilen, 1-metil etinilen, bütünilen, 1-metil propinilen, 1,1-dimetil etinilen, 1,2-dimetil etinilen,
- 15 pentinilen, 1,1-dimetil propinilen, 2,2-dimetil propinilen, 1,2-dimetil propinilen, 1,3-dimetilpropinilen, hekzinilen vb.

- Propinilen, bütünilen, pentinilen, vb. herhangi bir ilave tanıma sahip olmayan jenerik ifadeler ile, karşılık gelen sayıda karbon atomuna
- 20 sahip düşünülebilir tüm izomerik formlar kast edilmektedir, yani, propinilen 1-metil etinileni içerir, ve bütünilen 1-metil propinilen, 2-metil propinilen, 1,1-dimetil etinilen ve 1,2-dimetil etinileni içerir.

- Yukarıdaki **alkinilen** tanımı, ayrıca, **alkinilenin**, örneğin, $HO-C_{x-y}$ -
- 25 **alkinilenamino** veya H_2N-C_{x-y} -**alkinilenoksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Heteroatomlar ile oksijen, nitrojen ve kükürt atomları kast edilir.

Haloalkil (haloalkenil, haloalkinil) daha önce tanımlanmış **alkil**den (**alkenil, alkinil**), hidrokarbon zincirinin bir veya daha fazla hidrojen atomunun birbirinden bağımsız olarak, aynı veya farklı olabilecek halojen atomları ile değiştirilmesi ile ayrılmaktadır. Bir **haloalkil** (haloalkenil, haloalkinil) daha fazla sübstitüe edilecek ise, sübstitüsyonlar, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisübstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan karbon atomlarının hepsi üzerinde meydana gelebilir.

10 **Haloalkil (haloalkenil, haloalkinil)** örnekleri şunlardır: $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, -

CF_2CF_3 , $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, -
 $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{CI}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, -
 15 $\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ vb.

Daha önce tanımlanmış **haloalkilden (haloalkenil, haloalkinil)** **haloalkilen (haloalkenilen, haloalkinilen)** ifadeleri de türemiştir. **Haloalkilen (haloalkenil, haloalkinil), haloalkilin** aksine iki değerliklidir, ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, ikinci değerlik bir **haloalkilden** bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle oluşturulur. İlgili gruplar örneğin $-\text{CH}_2\text{F}$ ve $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ ve $-\text{CHFCHF}-$ veya $>\text{CFCH}_2\text{F}$ vb.dir.

25 Yukarıdaki tanımlar, halojen gruplarının başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Halojen flor, klor, brom ve/veya iyot atomları ile ilgilidir.

Sikloalkil, aşağıdaki alt gruplardan oluşur: **monosiklik hidrokarbon halkaları**, **bisiklik hidrokarbon halkaları** ve **spiro-hidrokarbon halkaları**. Sistemler doymuştur. Bisiklik hidrokarbon halkalarında, iki halka, birlikte en az iki karbon atomuna sahip olacak şekilde birbiri ile
 5 birleşiktir. Spiro-hidrokarbon halkalarında, bir karbon atomu (spiroatom) iki halkaya birlikte aittir. Bir **sikloalkil** süstitüe edilecek ise, süstitüsyonlar, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono-veya polisüstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan karbon atomlarının hepsi üzerinde meydana gelebilir. **Sikloalkilin** kendisi, halka
 10 sisteminin mümkün olan her uygun pozisyonu yoluyla moleküle bir süstitüent olarak bağı olabilir.

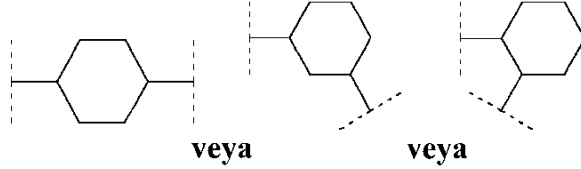
Sikloalkil örnekleri şunlardır: siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, bisiklo[2.2.0]heksil, bisiklo[3.2.0]heptil,
 15 bisiklo[3.2.1]oktil, bisiklo[2.2.2]oktil, bisiklo[4.3.0]nonil (oktahidroindenil), bisiklo[4.4.0]desil (dekahidronaftalen), bisiklo[2.2.1]heptil (norbornil), bisiklo[4.1.0]heptil (norkaranil), bisiklo-[3.1.1]heptil (pinanil), spiro[2.5]oktil, spiro[3.3]heptil vb.

20 Yukarıdaki **sikloalkil** tanımı **sikloalkilin** örneğin C_{x-y} -**sikloalkilamino** veya C_{x-y} -**sikloalkiloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Bir **sikloalkilin** boş değeriği doyurulursa, bir **alisiklik grubu** elde
 25 edilir.

Dolayısı ile, **sikloalkilen** terimi, daha önce tanımlanmış olan **sikloalkilden** türetilir. **Sikloalkilen**, **sikloalkilin** aksine, iki

değerliklidir, ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, ikinci değerlik bir **sikloalkilden** bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle elde edilir. İlgili gruplar örneğin şunlardır: sikloheksil ve



5 (sikloheksilen).

Yukarıdaki **sikloalkilen** tanımı, ayrıca, **sikloalkilenin** HO-C_{x-y}-**sikloalkilenamino** veya H₂N-C_{x-y}-**sikloalkilenoks**ideki gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

10

Sikloalkenil de aşağıdaki alt gruplardan oluşur: **monosiklik hidrokarbon halkaları**, **bisiklik hidrokarbon halkaları** ve **spiro-hidrokarbon halkaları**. Ancak, sistemler doymamıştır, yani, en az bir C-C çift bağı vardır ancak aromatik sistem yoktur. Burada daha önce tanımlanmış olan, en az iki karbon atomuna sahip bir **sikloalkilden**, komşu siklik karbon atomları üzerindeki iki hidrojen atomunun formel olarak uzaklaştırılması, ve boş değerliklerin ikinci bir bağ oluşturmak üzere doyurulması durumunda, ilgili **sikloalkenil** oluşturulur. Bir **sikloalkenil** süstitüe edilecek ise, süstitüsyonlar, birbirinden

15 bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisüstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan karbon atomlarının hepsi üzerinde meydana gelebilir. **Sikloalkenilin** kendisi, halka sisteminin mümkün olan her uygun pozisyonu yoluyla moleküle bir süstitüent olarak

20 bağı olabilir.

25

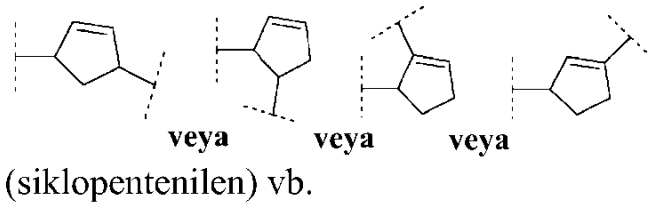
Sikloalkenil örnekleri şunlardır: sikloprop-1-enil, sikloprop-2-enil,

siklobüt-1-enil, siklobüt-2-enil, siklopent-1-enil, siklopent-2-enil, siklopent-3-enil, sikloheks-1-enil, sikloheks-2-enil, sikloheks-3-enil, siklohept-1-enil, siklohept-2-enil, siklohept-3-enil, siklohept-4-enil, siklobüta-1,3-dienil, siklopenta-1,4-dienil, siklopenta-1,3-dienil, siklopenta-2,4-dienil, siklohekza-1,3-dienil, siklohekza-1,5-dienil, siklohekza-2,4-dienil, siklohekza-1,4-dienil, siklohekza-2,5-dienil, bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dienil (norborna-2,5-dienil), bisiklo[2.2.1]hept-2-enil (norbornenil), spiro[4.5]dek-2-en vb.

- 10 Yukarıdaki **sikloalkenil** tanımı **sikloalkenilin** örneğın C_{x-y} -**sikloalkenilamino** veya C_{x-y} -**sikloalkeniloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

- 15 Bir **sikloalkenilin** boş değeriği doyurulursa, bir **doymamış bir alisiklik grup** elde edilir.

Dolayısı ile, **sikloalkenilen** terimi, daha önce tanımlanmış olan **sikloalkenilden** türetilir. **Sikloalkenilen**, **sikloalkenilden** farklı olarak, iki değeriğlidir, ve iki bağlanma ortağı gerektirir. Formel olarak, ikinci değeriğ bir **sikloalkenilden** bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle elde edilir. İlgili gruplar örneğın şunlardır: siklopentenil ve



25

Yukarıdaki **sikloalkenilen** tanımı, ayrıca, **sikloalkenilenin** $HO-C_{x-y}-$

sikloalkenilenamino veya H_2N-C_{x-y} -**sikloalkenilenoksi** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Aril, en az bir aromatik karbon halkasına sahip bir mono-, bi- veya trisiklik grubu belirtir. Tercihen, altı karbon atomuna sahip bir monosiklik grubu (fenil), veya dokuz veya on karbon atomuna sahip bir bisiklik grubu (iki adet altı üyeli halka veya beş üyeli bir halkaya sahip bir adet altı üyeli halka) belirtir, burada, ikinci halka da aromatik olabilir, veya, ancak, doymuş veya kısmen doymuş da olabilir. Bir **aril** süstitüe edilecek ise, süstitüsyonlar, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisüstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan karbon atomlarının hepsi üzerinde meydana gelir. **Arilin** kendisi, halka sisteminin mümkün olan her uygun pozisyonu yoluyla moleküle bir süstitüent olarak bağlı olabilir.

15

Aril örnekleri fenil, naftil, indanil (2,3-dihidroindenil), indenil, antrasenil, fenantrenil, tetrahidronaftil (1,2,3,4-tetrahidronaftil, tetralinil), dihidronaftil (1,2-dihidronaftil), florenil vb.dir.

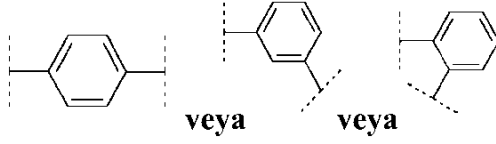
Yukarıdaki **aril** tanımı, ayrıca, **arilin**, örneğin, **arilamino** veya **ariloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Bir **arilin** boş değeriği doyurulursa, bir **aromatik grup** elde edilir.

25

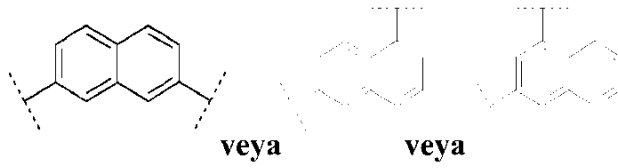
Arilen terimi de, daha önce tanımlanmış olan **arilden** türetilebilir. **Arilen**, **arilden** farklı olarak, iki değeriğlidir, ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, ikinci değeriğ bir **arilden** bir hidrojen

atomunun çıkartılması suretiyle oluşturulur. İlgili gruplar örneğin fenil ve



(o, m, p-fenilen),

5 naftil ve



vb.dir.

Yukarıdaki **arilen** tanımı, ayrıca, **arilenin**, örneğin, HO-**arilen**amino
 10 veya H₂N-**arilen**oksidedeki gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Heterosiklil, daha önce tanımlanmış olan **sikloalkil**, **sikloalkenil** ve **arilden**, hidrokarbon halkalarındaki bir veya daha fazla -CH₂-
 15 grubunun, birbirinden bağımsız olarak, -O-, -S- veya -NH- grupları ile değiştirilmesi suretiyle, veya bir veya daha fazla =CH- grubunun, =N- grubu ile değiştirilmesi suretiyle türetilen halka sistemlerini belirtir, burada, toplamda en fazla beş adet heteroatom mevcut olabilir, iki oksijen atomu arasında ve iki kükürt atomu arasında veya bir oksijen
 20 ve bir kükürt atomu arasında en az bir karbon atomu mevcut olabilir, halka, bütün olarak, kimyasal stabiliteye sahip olmalıdır. Heteroatomlar, isteğe bağlı olarak, bütün olası oksidasyon aşamalarında mevcut olabilir (kükürt → sülfoksit -SO, sülfon -SO₂; nitrojen → N-oksit).

Sikloalkil, sikloalkenil ve arilden türetmenin doğrudan bir sonucu, **heterosiklilin** aşağıdaki alt gruplardan oluşmasıdır: **monosiklik heterohalkalar, bisiklik heterohalkalar, trisiklik heterohalkalar ve spiro-heterohalkalar**, bu yapılar doymuş veya doymamış formda

5 mevcut olabilir. Doymuş veya doymamış, aromatik olmayan heterosiklil **heterosikloalkil** olarak da tanımlanır. Doymamış ile, söz konusu halka sisteminde en az bir çift bağın mevcut olduğu, ancak bir heteroaromatik sistemin oluşmadığı kast edilmektedir. Bisiklik heterohalkalarda, iki halka, en az iki ortak (hetero)atoma sahip olacak

10 şekilde birbirine bağlıdır. Spiro-heterohalkalarda, bir karbon atomu (spiroatom) iki halkaya birlikte aittir. Bir **heterosiklil** süstitüe edilmiş ise, süstitüsyonlar, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisüstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan karbon ve/veya nitrojen atomlarının hepsi üzerinde meydana gelir.

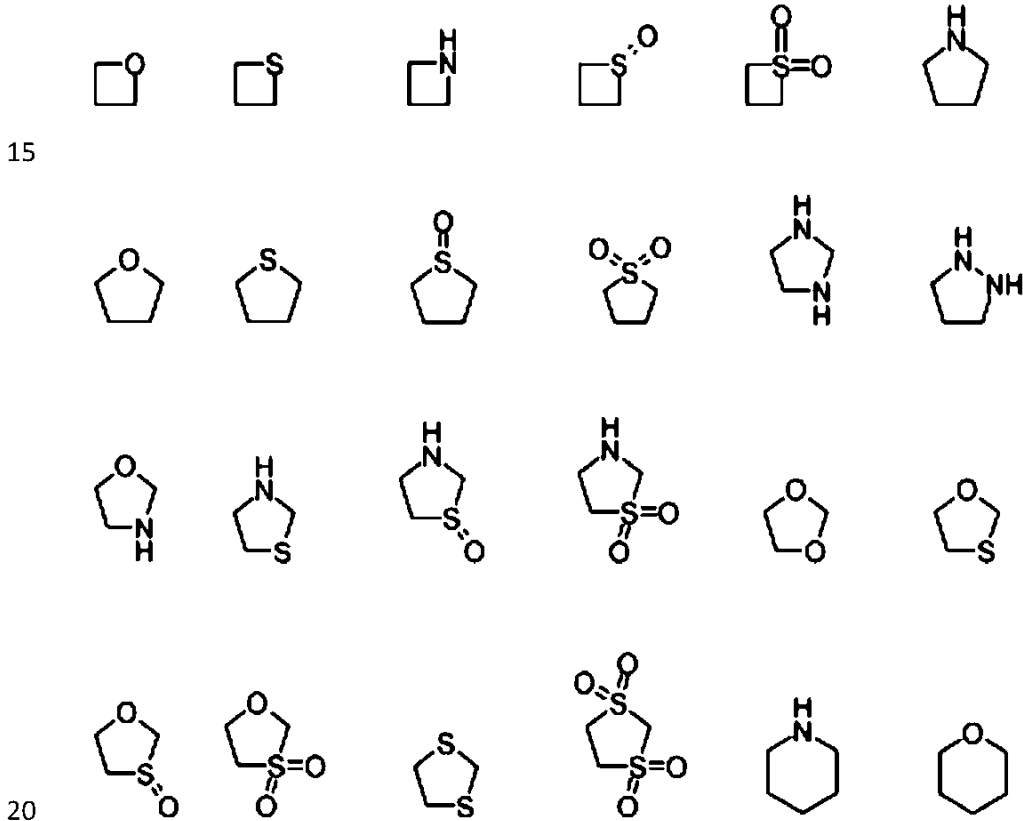
15 **Heterosiklilin** kendisi, halka sisteminin mümkün olan her uygun pozisyonu yoluyla moleküle bir süstitüent olarak bağlı olabilir. Heterosiklil bir nitrojen atomuna sahip olduğunda, heterosiklil süstitüentin moleküle bağlanması için tercih edilen pozisyon, nitrojen atomudur. **Heterosiklil** örnekleri şunlardır: tetrahidrofuril, pirrolidinil,

20 pirrolinil, imidazolidinil, tiyazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperidinil, piperazinil, oksiranil, aziridinil, azetidinil, 1,4-dioksanil, azepanil, diazepanil, morfolinil, tiyomorfolinil, homomorfolinil, homopiperidinil, homopiperazinil, homotiyomorfolinil, tiyomorfolinil-S-oksit, tiyomorfolinil- S,S-

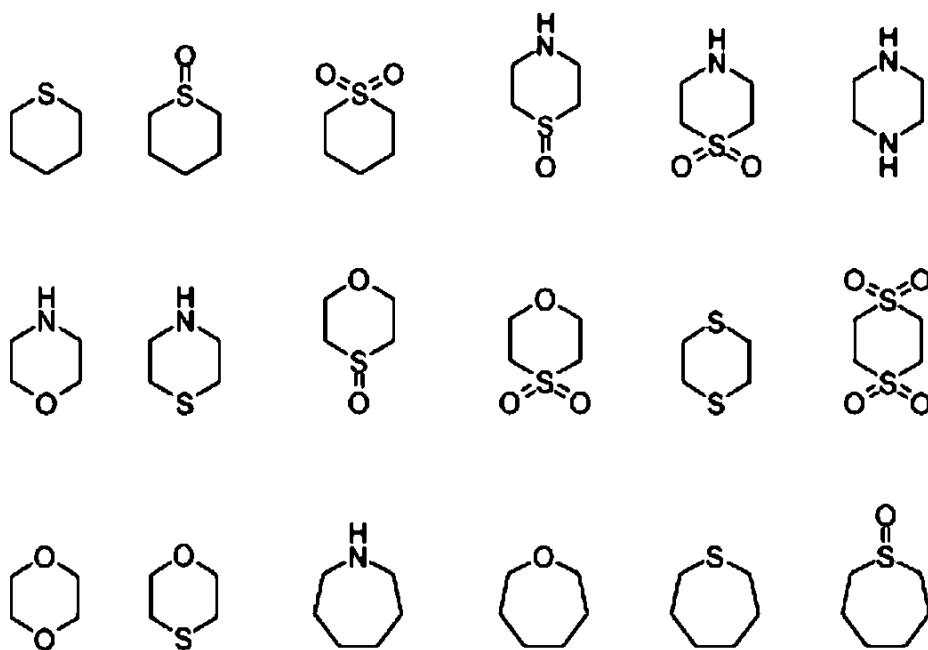
25 dioksit, 1,3-dioksolanil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiyopiranil, [1.4]-oksazepanil, tetrahidrotiyenil, homotiyomorfolinil- S,S-dioksit, oksazolidinonil, dihidropirazolil, dihidropirrolil, dihidropirazinil, dihidropiridil, dihidro-pirimidinil, dihidrofuril, dihidropiranil,

tetrahidrotiyenil-S-oksit, tetrahidrotiyenil-S,S-dioksit,
 homotiyomorfolinil-S-oksit, 2,3-dihidroazet, 2H-pirrolil, 4H-piranil,
 1,4-dihidropiridinil, 8-azabisiklo[3.2.1]oktil, 8-azabisiklo[5.1.0]oktil,
 2-oksa-5-azabisiklo[2.2.1]heptil, 8-oksa-3-aza-bisiklo[3.2.1]oktil, 3,8-
 5 diaza-bisiklo[3.2.1]oktil, 2,5-diaza bisiklo-[2.2.1]heptil, 1-aza-
 bisiklo[2.2.2]oktil, 3,8-diaza-bisiklo[3.2.1]oktil, 3,9-diaza-
 bisiklo[4.2.1]nonil, 2,6-diaza-bisiklo[3.2.2]-nonil, 1,4-dioksa-
 spiro[4.5]desil, 1-oksa-3.8-diaza-spiro[4.5]desil, 2,6-diaza-spiro[3.3]-
 heptil, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonil, 2,6-diaza-spiro[3.4]oktil, 3,9-diaza-
 10 spiro[5.5]undesil, 2.8-diaza-spiro[4.5]desil vb.

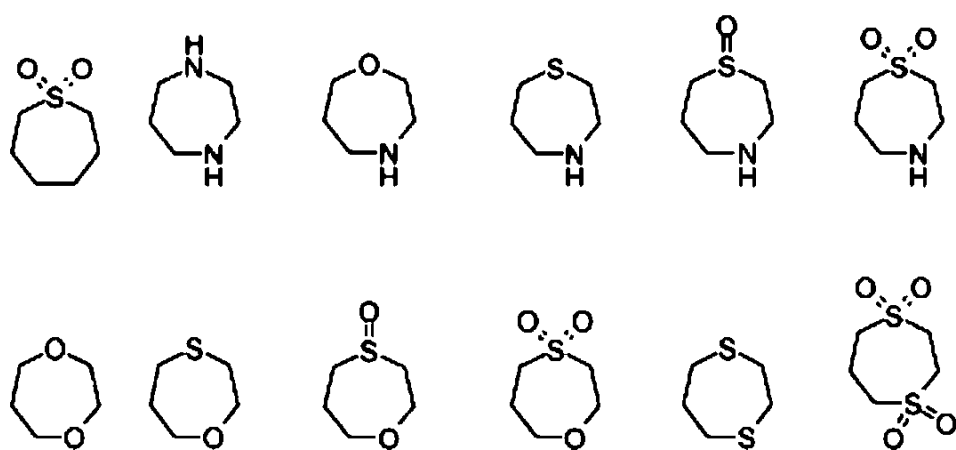
İlave örnekler, aşağıda gösterilen, her bir hidrojen taşıyan atom
 yoluyla eklenmiş (hidrojen ile değiştirilmiş) olabilecek yapılardır:



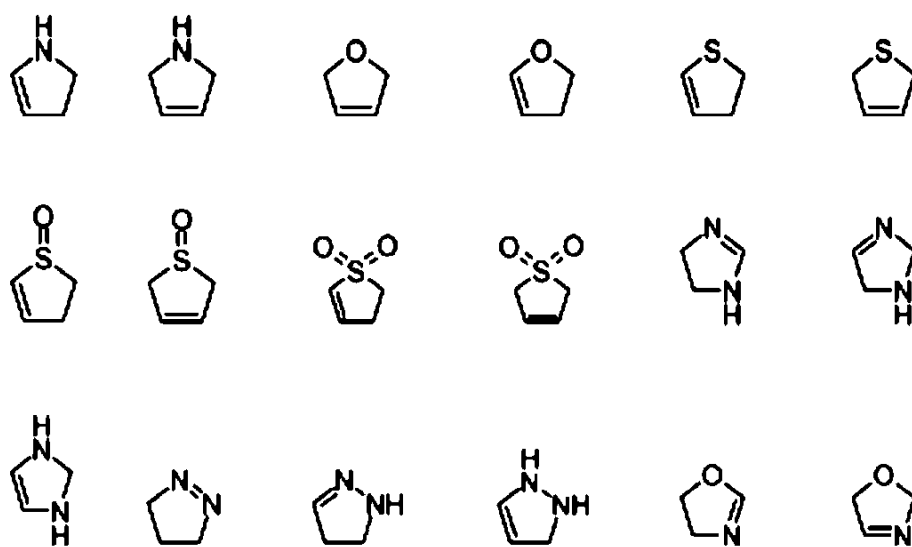
5



10

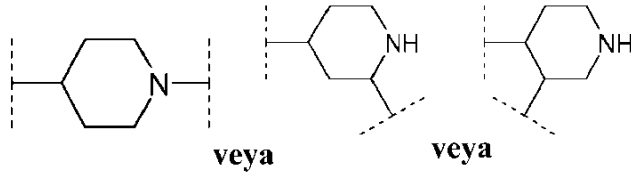


15

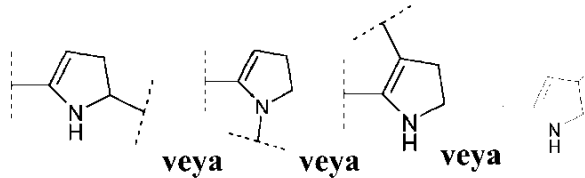


Yukarıdaki **heterosiklil** tanımı, ayrıca, **heterosiklilin**, örneğin, **heterosiklilamino** veya **heterosikliloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

- 5 Bir **heterosiklilin** boş değeriği doyurulursa, bir **heterosiklik grup** elde edilir. **Heterosiklilen** terimi de daha önce tanımlanmış olan **heterosiklilden** türetilmiştir. **Heterosiklilen**, **heterosiklilden** farklı olarak, bivalenttir ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, ikinci değeriği bir **heterosiklilden** bir hidrojen atomunun çıkartılması
- 10 suretiyle elde edilir. Karşılık gelen gruplar örneğin piperidinil ve



2,3-dihidro-1H-pirrolil ve



vb.dir.

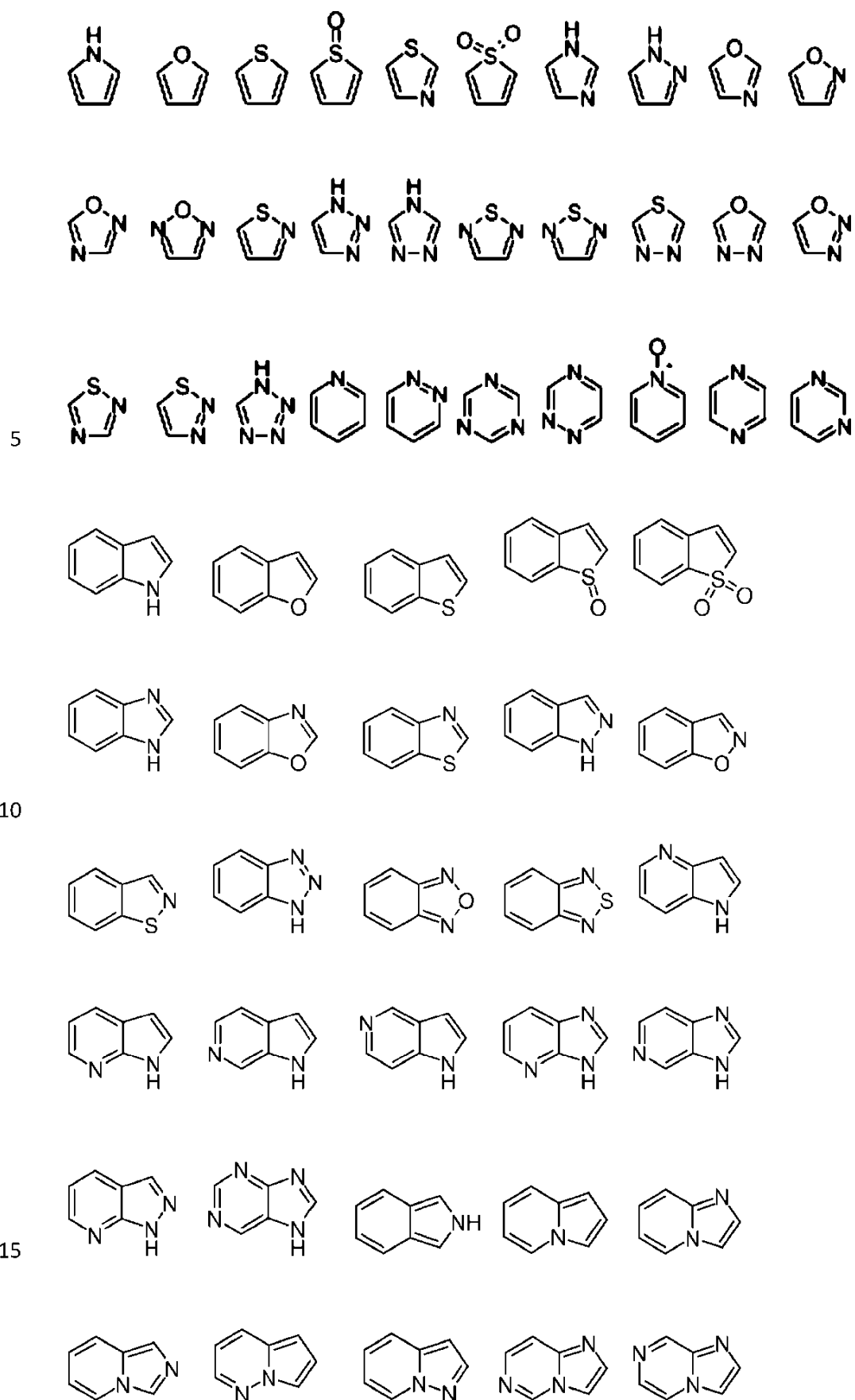
15

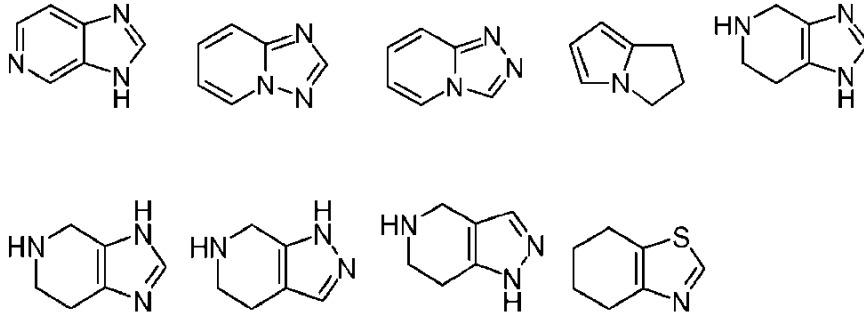
- Yukarıdaki **heterosiklilen** tanımı, ayrıca, **heterosiklilenin**, örneğin, **HO-heterosiklilenamino** veya **H₂N-heterosiklilenoksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir. **Heteroaril** monosiklik heteroaromatik halkaları veya en az bir heteroaromatik
- 20 halkaya sahip olan polisiklik halkaları belirtir, bunlar, karşılık gelen **aril** veya **sikloalkil (sikloalkenil)** ile karşılaştırıldığında, bir veya daha fazla karbon atomu yerine, birbirinden bağımsız olarak nitrojen, sülfür ve oksijen içerisinden seçilen bir veya daha fazla aynı veya farklı heteroatom içermektedir, burada, elde edilen grup kimyasal

açından stabil olmalıdır. **Heteroaril** varlığının ön koşulu, bir heteroatom ve bir heteroaromatik sistemdir. Bir **heteroaril** süstitüe edilecek ise, süstitüsyonlar, birbirinden bağımsız olarak, her durumda, mono- veya polisüstitüsyon formunda, hidrojen taşıyan
 5 karbon ve/veya nitrojen atomlarının hepsi üzerinde meydana gelebilir. **Heteroarilin** kendisi, hem karbon hem de nitrojen olmak üzere halka sisteminin mümkün olan her uygun pozisyonu yoluyla moleküle bir süstitüent olarak bağı olabilir.

- 10 **Heteroaril** örnekleri şunlardır: furil, tiyenil, pirrolil, oksazolil, tiyazolil, izoksazolil, izotiyazolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, oksadiazolil, tiyadiazolil, piridil, pirimidil, piridazinil, pirazinil, triazinil, piridil-N-oksit, pirrolil-N-oksit, pirimidinil-N-oksit, piridazinil-N-oksit, pirazinil-N-oksit, imidazolil-N-oksit, izoksazolil-
 15 N-oksit, oksazolil- N-oksit, tiyazolil-N-oksit, oksadiazolil-N-oksit, tiyadiazolil-N-oksit, triazolil-N-oksit, tetrazolil-N-oksit, indolil, izoindolil, benzofuril, benzotiyenil, benzoksazolil, benzotiyazolil, benzisoksazolil, benzisotiyazolil, benzimidazolil, indazolil, izokuinolinil, kuinolinil, kuinoksalinil, sinnolinil, ftalazinil,
 20 kuinazolinil, benzotriazinil, indolizinil, oksazolopiridil, imidazopiridil, naftiridinil, benzoksazolil, piridopiridil, purinil, pteridinil, benzotiyazolil, imidazopiridil, imidazotiyazolil, kuinolinil-N-oksit, indolil-N-oksit, izokuinolinil-N-oksit, kuinazolinil-N-oksit, kuinoksalinil-N-oksit, ftalazinil-N-oksit, indolizinil-N-oksit, indazolil-
 25 N-oksit, benzotiyazolil-N-oksit, benzimidazolil-N-oksit vb.

İlave örnekler, aşağıda gösterilen, her bir hidrojen taşıyan atom yoluyla eklenmiş (hidrojen ile değiştirilmiş) olabilecek yapılardır:

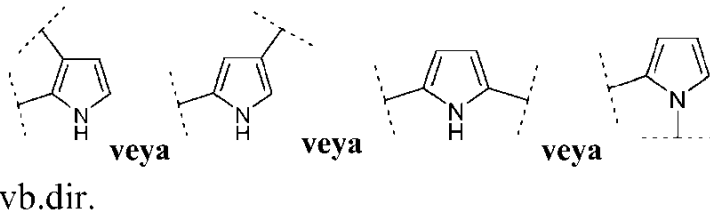




- 5 Yukarıdaki **heteroaril** tanımı, ayrıca, **heteroarilin**, örneğin, **heteroarilamino** veya **heteroariloksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

10 Bir **heteroarilin** boş değeriği doyurulursa, bir **heteroaromatik grup** elde edilir.

Dolayısı ile, **heteroarilen** terimi, daha önce tanımlanmış olan **heteroarilden** türetilir. **Heteroarilen**, **heteroarilden** farklı olarak, iki değeriğlidir, ve iki bağlanma ortağını gerektirir. Formel olarak, 15 ikinci değeriğ bir **heteroarilden** bir hidrojen atomunun çıkartılması suretiyle elde edilir. İlgili gruplar, örneğin, pirrolil ve



- 20 Yukarıdaki **heteroarilen** tanımı, ayrıca, **heteroarilenin**, örneğin, HO-**heteroarilenamino** veya H₂N-**heteroarilenoksideki** gibi başka bir grubun parçası olması durumunda da geçerlidir.

Yukarıda belirtilen iki değeriğli gruplar (alkilen, alkenilen, alkinilen

vb.), bileşik grupların da parçası olabilir (örneğin H_2N-C_{1-4} alkilen- veya $HO-C_{1-4}$ alkilen-). Bu durumda, değerliklerden biri eklenen grup tarafından doyurulmaktadır (burada: $-NH_2$, $-OH$), bu şekilde, bu şekilde yazılan bu tür bir kompozit grup genel olarak yalnızca bir monovalent süstitüenttir.

Süstitüe edilmiş ifadesi ile, ilgili söz konusu atoma doğrudan bağlı olan bir hidrojen atomunun yerine başka bir atomun veya atom grubunun (**süstitüent**) geçtiği kast edilmektedir.

10

Başlangıç koşullarına (hidrojen atomlarının sayısı) bağlı olarak, bir atomda mono- veya polisüstitüsyon gerçekleşebilir. Belirli bir süstitüent ile süstitüsyon, yalnızca, süstitüentin ve süstitüe edilecek atomun izin verilen değerliklerinin birbirine karşılık gelmesi, ve süstitüsyonun stabil bir bileşik (yani, kendiliğinden, örneğin yeniden düzenlenme, siklisizasyon veya eliminasyon yoluyla dönüşen bir bileşik) doğurması durumunda mümkündür.

$=S$, $=NR$, $=NOR$, $=NNRR$, $=NN(R)C(O)NRR$, $=N_2$ veya benzerleri gibi iki değerlikli süstitüentler yalnızca karbon atomlarında süstitüe edilebilirler, burada, iki değerlikli süstitüent $=O$, kükürtteki bir süstitüent de olabilir. Genellikle, süstitüsyon, iki değerlikli bir süstitüent tarafından yalnızca halka sistemlerinde gerçekleştirilebilir ve iki ikiz hidrojen atomunun, yani, süstitüsyondan önce doymuş halde olan aynı karbon atomuna bağlı olan hidrojen atomlarının ikamesini gerektirir. İki değerlikli bir süstitüent tarafından süstitüsyon, bu nedenle, yalnızca bir halka sisteminin- CH_2 - grubunda veya kükürt atomlarında mümkündür.

Stereokimya/Solvatlar/Hidratlar: Aksi belirtilmedikçe, tarifnamede ve istemlerde verilen bir yapı formülü veya bir kimyasal ad, ilgili bileşiğin kendisini belirtir, ancak aynı zamanda, totomerlerini, stereoizomerlerini, optik ve geometrik izomerlerini (örneğin enansiyomerlerini, diastereomerlerini, E/Z izomerlerini, vb.), rasematlarını, ayrı enansiyomerlerin istenen herhangi bir kombinasyondaki karışımlarını, diastereomerlerinin karışımlarını, burada daha önce belirtilmiş olan formların (bu tür formlar mevcut ise) karışımlarını, ve ayrıca, bunların tuzlarını, bilhassa, farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını da kapsar. Buluşa göre bileşikler ve tuzlar, solvatlanmış formda (örneğin su, etanol vb. gibi farmasötik açıdan kabul edilebilir çözücüler ile) veya solvatlanmamış formda bulunabilir. Genel olarak, mevcut buluşta kullanım amacıyla, solvatlanmış formlar, örneğin hidratlar, solvatlanmamış formlar ile eşit değerde kabul edilir.

Tuzlar: "Farmasötik açıdan kabul edilebilir" ifadesi, burada, genel olarak kabul edilen tıbbi görüşe göre, insan ve/veya hayvan dokusu ile bağlantılı olarak kullanıma uygun olan, ve herhangi bir aşırı toksisite, irritasyon veya bağışıklık yanıtı taşımayan veya doğurmayan, veya başka sorunlara ve komplikasyonlara yol açmayan, yani, genel anlamda kabul edilebilir bir risk/yarar oranına karşılık gelen bileşikler, materyalleri, bileşimleri ve/veya formülasyonları belirtmek amacıyla kullanılır.

25

"Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar" terimi, bildirilen kimyasal bileşiklerin, ana bileşiğin asit veya baz ilavesi ile modifiye edildiği türevleri ile ilgilidir. Farmasötik olarak kabul edilebilir

tuzların örnekleri (bunlar ile sınırlı olmaksızın) örneğin aminler, alkali metal gibi bazik fonksiyonel gruplarla bağlantılı mineral veya organik asitlerin tuzlarını, veya örneğin karboksilik asitler, vb. gibi asit fonksiyonel grupların organik tuzlarını içerir. Bu tuzlar, bilhassa,

5 aşağıdakileri içerir: asetat, askorbat, benzen sülfonat, benzoat, besilat, bikarbonat, bitartrat, bromür/hidrobromür, Ca-edetat/edetat, kamsilat, karbonat, klorür/ hidroklorür, sitrat, edisilat, etan disülfonat, estolat, esilat, fumarat, gluseptat, glukonat, glutamat, glikolat, glikollil arsnilat, hekzil rezorsinat, hidrabamin, hidroksimaleat,

10 hidroksinaftoat, iyodür, izotiyonat, laktat, laktobiyonat, malat, maleat, mandelat, metan sülfonat, mesilat, metil bromür, metil nitrat, metil sülfat, mukat, napsilat, nitrat, oksalat, pamoat, pantotenat, fenil asetat, fosfat/difosfat, poligalakturonat, propiyonat, salisilat, stearat, subasetat, süksinat, sülfamit, sülfat, tannat, tartrat, teoklat, tolüen

15 sülfonat, trietiyodür, amonyum, benzatin, kloroprokain, kolin, dietanolamin, etilendiamin, meglumin ve prokain. Başka farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, alüminyum, kalsiyum, lityum, magnezyum, potasyum, sodyum, çinko, vb. gibi metallerin katyonları ile oluşturulabilir (ayrıca bakınız Pharmaceutical salts, Birge, S.M. ve

20 ark., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

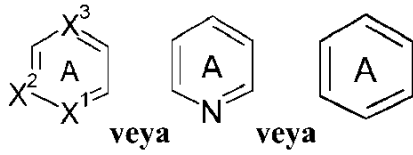
Mevcut buluşun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, bazik veya asidik bir fonksiyonellik taşıyan ana bileşikten başlanarak, alışlageldik kimyasal yöntemler ile hazırlanabilir. Genellikle, bu tür

25 tuzlar, bu bileşiklerin serbest asit veya baz formunun, su veya, örneğin eter, etil asetat, etanol, izopropanol, asetonitril (veya onların karışımları) gibi bir organik çözücü içerisinde, ilgili baz veya asidin yeterli bir miktarı ile reaksiyona sokulması suretiyle hazırlanabilir.

Yukarıda belirtilenlerden farklı olan, ve örneğin, bileşiklerin reaksiyon karışımlarından saflaştırılması veya izole edilmesi için kullanışlı olan asit tuzları da (örneğin trifloroasetatlar) yine buluşun bir parçası olarak kabul edilir.

5

Örneğin aşağıdaki gibi bir gösterimde

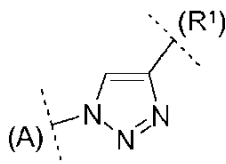


A harfinin işlevi, örneğin, söz konusu halkanın diğer halkalara eklenmesinin belirtilmesini kolaylaştırmak amacıyla halkanın tanımlanmasıdır.

10

Hangi komşu gruplara ve hangi değerlik ile bağlandığının tayin edilmesi çok önemli olan iki değerlikli gruplar için, aşağıdaki gösterimlerde olduğu gibi, netleştirme amacıyla gerekli olduğunda, ilgili bağlanma ortakları köşeli parantezler içerisinde belirtilmiştir:

15



veya $(R^2)-C(O)NH-$ veya $(R^2)-NHC(O)-$;

Gruplar veya sübstitüentler, sıklıkla, ilgili grup atamasına (örneğin R^a , R^b vb.) sahip bir dizi alternatif grup/sübstitüent içerisinde seçilmektedir. Bu tür bir grup, buluşa göre bileşiği tanımlamak amacıyla farklı molekül parçalarında tekrar tekrar kullanıldığında, çeşitli kullanımların birbirinden tamamen bağımsız olduğunun kabul edilmesi gerektiği daima akılda tutulmalıdır.

20

Bu buluşta kullanım için **terapötik açıdan etkili miktar** ifadesi ile, maddenin, tedavi edilen bir hastada, hastalık semptomlarının üstesinden gelebilen veya bu semptomları önleyebilen veya hafifletebilen, ya da sağ kalımı uzatan bir miktarı kast edilmiştir.

5 **Kısaltmalar listesi**

ACN	asetonitril
Bu	bütil
kons.	konsantre
d	gün
DCM	diklorometan
Et	etil
EtOAc	etil asetat
h	saat
HPLC	yüksek performanslı sıvı kromatografisi
iPr	izopropil
M	molar
Me	metil
dak	dakika
ml	millilitre
MS	kütle spektrometrisi
N	normal
NMP	N-metil pirrolindinon
NMR	nükleer rezonans spektroskopisi
NP	normal faz
ppm	milyonda bir kısım
prep	preparatif
R _f	alıkoyma faktörü

RP	ters faz
RT	oda sıcaklığı
tert	tersiyer
TFA	trifloroasetik asit
THF	tetrahidrofuran
TLC	ince tabaka kromatografisi
tR	alınma zamanı

Mevcut buluşun diğer özellikleri ve avantajları, buluşun prensiplerini, kapsamını sınırlandırmaksızın örneklerle açıklayan aşağıdaki daha detaylı örnekler yoluyla anlaşılır olacaktır.

5 Genel

Aksi belirtilmedikçe bütün reaksiyonlar ticari olarak sağlanabilen cihazlarda, kimya laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Havaya ve/veya neme duyarlı olan başlangıç materyalleri koruyucu gaz altında saklanmaktadır ve bunlar ile gerçekleştirilen ilgili reaksiyonlar ve manipülasyonlar, koruyucu gaz (nitrojen veya argon) altında gerçekleştirilmektedir.

Buluşa göre bileşikler IUPAC kılavuzlarına uygun şekilde adlandırılmaktadır. Bir bileşik hem bir yapı formülü ile hem de adı ile gösterilecek olursa, bir uyuşmazlık durumunda yapı formülü belirleyici olacaktır.

Kromatografi

İnce tabaka kromatografisi Merck tarafından üretilen cam üzerinde silika jel 60 (F-254 floresans indikatörlü) hazır İTK plakaları üzerinde gerçekleştirilir.

- 5 Otomatik preparatif NP kromatografi için Interchim Puri Flash kolonları (50 µm, 12-300 g) veya Millipore tarafından imal edilen silika jel ile doldurulmuş cam kolonlar (Granula Silica Si-60A 35-70 µm) ile birlikte Biotage Isolera Four cihazı kullanılmaktadır.
- 10 Preparatif RP HPLC, Waters tarafından imal edilen kolonlar ile gerçekleştirilmektedir (Sunfire C18, 10 µm, 30x100 mm Parça No. 186003971 veya X-Bridge C18, 10 µm, 30x100 mm Parça No. 186003930). Bileşikler ya farklı H₂O/asetonitril veya H₂O/MeOH gradyanları kullanılarak, ki burada suya %0,2 HCOOH ilave edilir, ya
- 15 da su-HCOOH karışımı yerine bir bazik sulu tampon çözeltisi (1 L su, bir amonyum hidrojen karbonat çözeltisinden (her 1 L H₂O içerisinde 158 g) 5 mL ve 2 mL amonyak (MeOH içerisinde 7 mol/l) içerir) kullanılan farklı gradyanlar kullanılarak elüe edilir.
- 20 Ara bileşiklerin **analitik HPLC (reaksiyonun izlenmesi)** işlemi, Agilent ve Waters tarafından üretilen kolonlar kullanılarak gerçekleştirilir. Her durumda, bir kütle spektrometresi ile birlikte analitik ekipman da sağlanmaktadır.

HPLC kütle spektroskopisi/UV spektrometrisi

25

Buluşa göre örnek bileşiklerin karakterizasyonu için alıkonma zamanları/MS-ESI+ değerleri, Agilent tarafından üretilen bir HPLC-MS cihazı (yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve kütle

spektrometresi) kullanılarak tayin edilir. Enjeksiyon pikinde elüe olan bileşiklere $t_R = 0$ alıkonma zamanı verilir.

Analitik HPLC Yöntemleri (A.M.)

5 Metot_1 (M_1)

HPLC:	Agilent 1100 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Kolon:	Waters, Xbridge C18, 2,5 μm , 2,1x20 mm, Parça No. 186003201	
Solvent:	A: 20 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$	
	B: ACN HPLC saflığında	
Saptama:	MS: Pozitif ve negatif	
Kütle aralığı:	120-800 m/z	
Enjeksiyon:	5 μl	
Akış:	1,00 ml/dakika	
Kolon sıcaklığı:	60°C	
Gradyan:	0,00-1,50 dakika	%10 $\rightarrow$ %95 B
	1,50-2,00 dakika	%95 B
	2,00-2,10 dakika	%95 $\rightarrow$ %10 B

Metot_2 (M_2)

HPLC:	Agilent 1100/1200 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Kolon:	Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 μm , 2,1x30 mm	

Elüent:	A: H ₂ O içerisinde 5 mM NH ₄ HCO ₃ /19 mM NH ₃ ; B: ACN (HPLC saflığında)	
Saptama:	MS: Pozitif ve negatif mod ESI	
Kütle aralığı:	100-800 m/z	
Akış:	1,4 ml/dakika	
Kolon sıcaklığı:	45°C	
Gradyan:	0,00-0,01 dakika:	%5 B
	0,01-1,00 dakika:	%5 → %100 B
	1,00-1,37 dakika:	%100 B
	1,37-1,40 dakika:	%100 → %5 B

Metot_3 (M_3)

HPLC:	Agilent 1100 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Kolon:	Waters XBridge C18, 5,0 µm, 2,1x50 mm	
Elüent:	A: H ₂ O içerisinde 5 mM NH ₄ HCO ₃ /19 mM NH ₃ ; ACN (HPLC saflığında)	
Saptama:	MS: Pozitif ve negatif mod ESI	
Kütle aralığı:	105-1200 m/z	
Akış:	1,20 ml/dakika	
Kolon sıcaklığı:	35°C	
Gradyan:	0,00-1,25 dakika:	%5 B
	0,01-1,25 dakika:	%5 → %95 B
	1,25-2,00 dakika:	%95 B
	2,00-2,01 dakika:	%95 → %5 B

Metot_4 (M_4)

HPLC:	Agilent 1100/1200 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Kolon:	Waters Sunfire, C18, 5,0 µm, 2,1x50 mm, Parça No. 186002539	
Elüent:	A: H ₂ O + %0,2 HCOOH; B: ACN	
Saptama:	MS: Pozitif ve negatif mod ESI	
Kütle aralığı:	105-1200 m/z	
Akış:	1,20 ml/dakika	
Kolon sıcaklığı:	35°C	
Gradyan:	0,00-1,01 dakika:	%5 B
	0,01-1,50 dakika:	%5 → %95 B
	1,50-2,00 dakika:	%100 B

Buluşa göre bileşiklerin hazırlanması

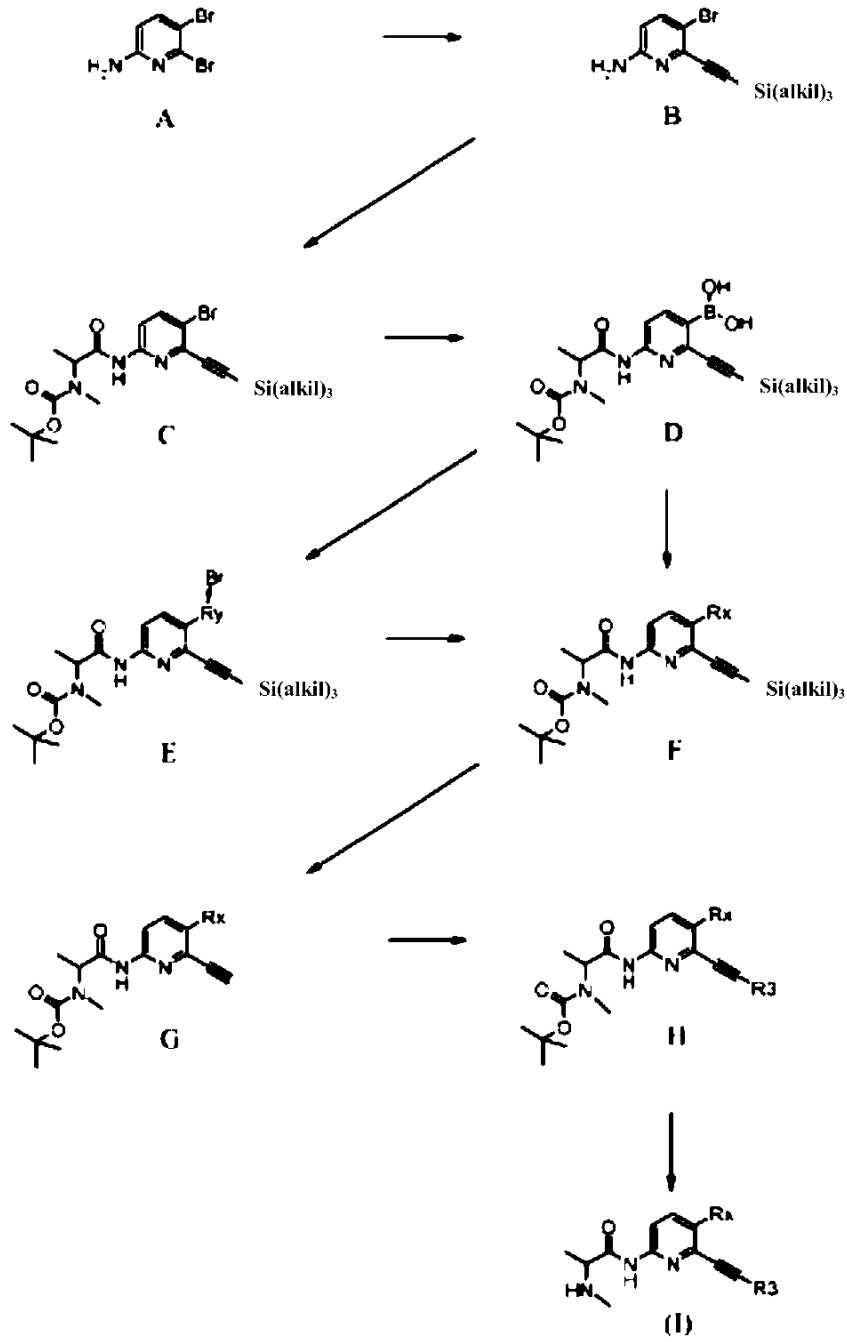
5

Buluşa göre bileşikler, aşağıda tarif edilen sentez yöntemlerine göre hazırlanır, burada, genel formüllerdeki sübstitüentler burada daha önce verilen anlamlara sahiptir. Bu yöntemler buluşu, buluş konusunu ve bu örnekler ile talep edilen bileşiklerin kapsamını sınırlamaksızın açıklamak amaçlıdır. Başlangıç bileşiklerinin hazırlanışı tarif edilmediğinde, bunlar ticari olarak sağlanabilmektedir veya burada tarif edilen bileşiklere veya yöntemlere benzer şekilde hazırlanabilmektedir. Literatürde tarif edilen maddeler, yayımlanmış yöntemlere göre hazırlanır.

10

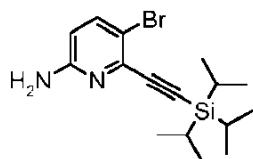
Formül (I) ile gösterilen bileşiklerin hazırlanması amaçlı bir yöntemle örnek Şema 1'de verilmiştir. 5,6-dibromopiridin-2-amin **A**, bir trialkil silil asetlen ile bağlanarak bir ara ürün **B** elde edilir, akabinde bu ara ürün amidasyon yoluyla ara ürün **C**'ye dönüştürülür. Boronik asit **D** bir Miyaura borilasyon reaksiyonu ile elde edilebilir. Suzuki birleştirme reaksiyonları kullanılarak, boronik asit **D** ya doğrudan bileşik **F**'ye dönüştürülebilir ya da ilk olarak ara ürün **E** sentezlenir ve **F**, bunu takip eden, Ry-bromo molekül bölgesinin nihai Rx grubuna dönüştürüldüğü bir adımda elde edilebilir. Br desilasyon reaksiyonu ara ürün **G**'yi verir ve bu da örneğin Sonogashira birleştirmesi ile **H**'ye dönüştürülür. Son olarak, korumanın kaldırılması reaksiyonu yoluyla formül (I) ile gösterilen bileşikler elde edilir. Ürünler alışlageldik yollar ile izole edilir ve tercihen kromatografi ile saflaştırılır.

Şema 1:



B bileşiklerinin hazırlanması

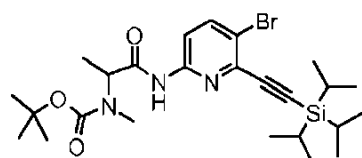
B1) 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)silil etinil]piridin-2-amin



Argon atmosferi altında, 5,6-dibromopiridin-2-amin (60 g, 233 mmol), etinil-tri(propan-2-il)silan (64 ml, 285 mmol), bakır(I) iyodür (1,5 g, 7,88 mmol), trietilamin (80 ml, 577 mmol), ACN (200 ml),
 5 THF (100 ml) ve diklorobis(trifenil fosfin)paladyum(II)'nin (4,0 g, 5,48 mmol) bir karışımı 2 saat süreyle 50°C'de karıştırılır. Katılar filtre edilerek ayrılır, karışım vakum altında konsantre edilir ve ürün NP kromatografi ile saflaştırılır. Elde: 76 g (%92). HPLC-MS: M+H = 353/355; tR = 1,79 dakika (Metot_1).

10 C bileşiklerinin hazırlanması

C1) tert-bütil-N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)silil etinil]piridin-2-il]-amino]-1-oksopropan-2-il]-N-metil karbamat



15

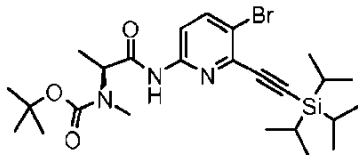
2-[Metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoik asit (72,9 g, 359 mmol) ve DCM'nin (200 ml) bir karışımına N,N'-disikloheksil karbodiimit (46,4 g, 225 mmol) 5°C'de karıştırılarak
 20 kısımlar halinde ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığına ısıtılır ve DCM (200 ml) içerisindeki bir 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)silil etinil]-piridin-2-amin **B1** (53 g, 150 mmol) karışımı yavaşça ilave edilmeden önce 30 dakika süreyle karıştırmaya devam edilir. 10 gün süreyle oda sıcaklığında karıştırılmasının ardından, karışım DCM ile

seyreltilir ve sulu doygun NaHCO ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum üzerinde konsantre edilir.

- 5 Ürün NP kromatografi ile saflaştırılır. Elde: 71 g (%87). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 dakika (Metot 1).

Nihai örneklerde (R)- veya (S)-enansiyomerlerini elde etmek amacıyla, (2R)-2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoik asit veya (2S)-2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoik asit kullanılabilir. Örneğin, (2S)-2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoik asit ile, ara ürün tert-bütil N-[(1S)-1-[(5-bromo-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]jetinil}piridin-2-il)karbamoil]-etil]-N-metil karbamat elde edilir

15 **(S)-C1:**



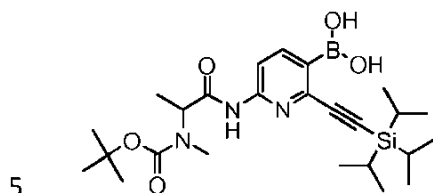
Elde: 71 g (%87). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,98 dakika (Metot_1).

20

Dolayısıyla, rasemik formda aşağıda tarif edilen sonraki tüm ara ürünler R- veya S-enansiyomerleri olarak da elde edilebilir. Örneğin, D1, E1 ve F1, (S)-C1'den başlanarak ve tarif edilen prosedürler takip edilerek S-enansiyomerleri olarak elde edilebilir.

- 25 **D bileşiklerinin hazırlanması**

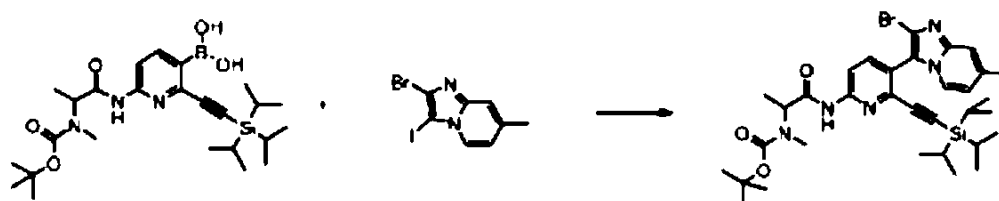
D1)[6-[2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)silil etinil]piridin-3-il]boronik asit



Tert-bütül-N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]-amino]-1-oksopropan-2-il]-N-metil karbamat **C1** (53 g, 98 mmol), bis(neopentil glikolato)diboron (44,5 g, 197 mmol), KOAc (29 g, 295 mmol), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II) (2,16 g, 2,95 mmol) ve dioksanın (250 ml) bir karışımı, argon atmosferi altında 7 saat süreyle 55°C'de karıştırılır. Karışım DCM ile seyreltilir ve bir doygun sulu NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum üzerinde konsantre edilir. Ürün NP kromatografi ile saflaştırılır. Elde: 44 g (%89). HPLC-MS: M+H = 504; tR = 1,67 dakika (Metot_1).

E bileşiklerinin hazırlanması

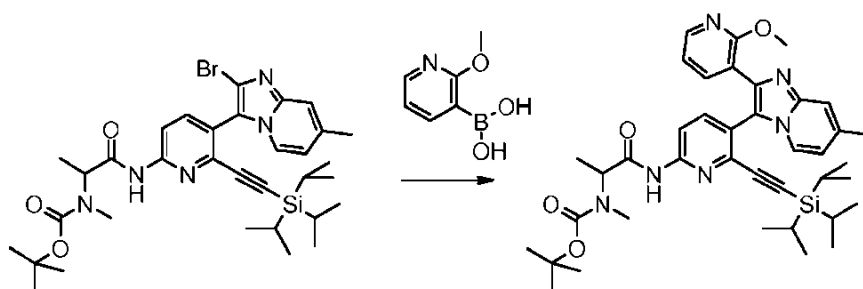
E1) tert-bütül N-{1-[[5-{2-bromo -7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-6-{2-[tris-(propan-2-il)silil]etinil}piridin-2-il) karbamoil]etil}-N-metil karbamat



[6-[2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)silil etinil]piridin-3-il]boronik asit **D1** (14,7 g, 29.2 mmol), 2-bromo-3-iyodo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin **S2** (11,8 g, 35,1 mmol), Na₂CO₃ (9,3 g, 87,7 mmol), dioksan (150 ml), su (30 ml) ve 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II) (2,14 g, 2,92 mmol) karışımı argon atmosferi altında 4 saat süreyle 110°C'de karıştırılır. Oda sıcaklığında su (100 ml) ilave edilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum üzerinde konsantre edilir, ve ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 6,9 g (%36). HPLC-MS: M+H = 668; tR = 1,82 dakika (Metot_1).

F bileşiklerinin hazırlanması

F1) tert-bütil N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinil}piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat

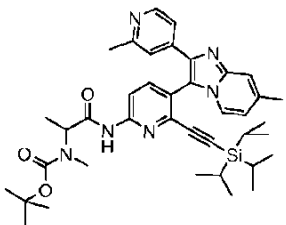
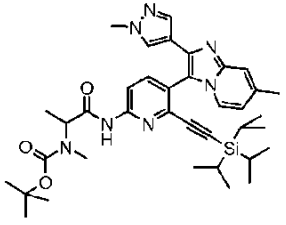


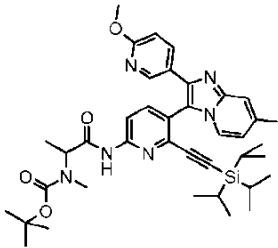
20

tert-bütil N-{1-[(5-{2-bromo-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinil}piridin-2-il)karbamoil]etil}-N-metil karbamat **E1** (1,0 g, 1,50 mmol), (2-metoksipiridin-3-il)boronik asit (1,0 g, 6,54 mmol), Na₂CO₃ (475 mg, 4,48 mmol), dioksan (10 ml), su

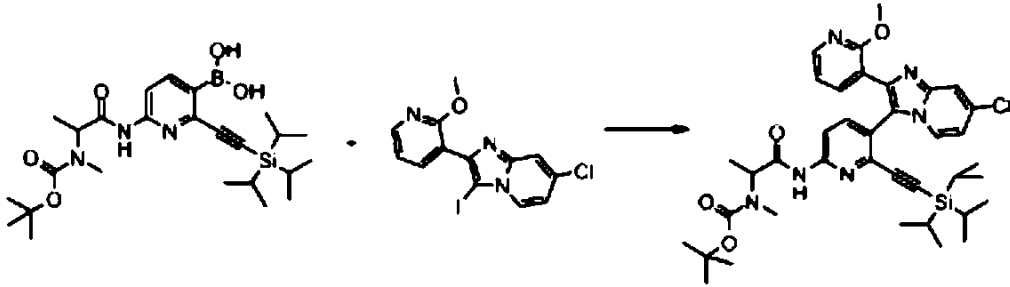
(2 ml) ve 1,1'-bis(difenil fosfino)-ferrosen]dikloropaladyum(II) (218 mg, 298 μ mol) karışımı argon atmosferi altında 3 saat süreyle 100°C'de karıştırıldı. Oda sıcaklığında su (50 ml) ilave edildi ve karışım EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik tabakalar 5 MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum üzerinde konsantre edilir, ve ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 990 mg (%95). HPLC-MS: M+H = 697; tR = 2,02 dakika (Metot_4).

Aşağıdaki ara ürünler **E1**'den, karşılık gelen boronik asitler (**F2** + **F5-F9** için) veya boronik asit pinakol esterleri (**F3-F4** için) kullanılarak benzer şekilde hazırlanır:

#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [daki ka]	[M+H]]	A.M .
F2		tert-bütül N-metil-N-[1-(5-[7-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinin}}piridin-2-il}karbamoi)etil]karbamat	1,23	681	M_2
F3		tert-bütül N-metil-N-[1-(5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinin}}piridin-2-il}karbamoi)etil]karbamat	1,19	670	M_2
F4		tert-bütül N-metil-N-[1-(5-[7-metil-2-(1-metil 1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-	1,19	670	M_2

		imidazo[1,2-a]piridin-3-il]- 6-{2-[tris(propan-2- il)silil]etnil}piridin-2- il}karbamoyl)etil]-N-metil karbammat			
--	---	--	--	--	--

F10) tert-bütil N-[1-({5-[7-kloro-2-(2-metoksipiridin-3-il)]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etnil}piridin-2-il}karbamoyl)etil]-N-metilkarbammat

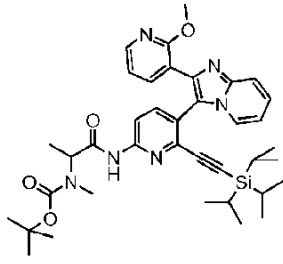


5

[6-[2-[metil-[(2-metil propan-2-il)oksikarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)silil etnil]piridin-3-il]boronik asit **D1** (895 mg, 1,78 mmol), 3-{7-kloro-3-iyodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoksipiridin **S4a** (685 mg, 1,78 mmol), Na₂CO₃ (565 mg, 5,33 mmol), dioksan (8 ml), su (1,5 ml) ve 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferrosen]dikloropaladyum(II) (130 mg, 0,18 mmol) karışımı argon atmosferi altında 3 saat süreyle 100°C'de karıştırılır. Oda sıcaklığında su (100 ml) ilave edilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum üzerinde konsantre edilir, ve ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 480 mg (%38). HPLC-MS: M+H = 717; tR = 1,30 dakika (Metot_2).

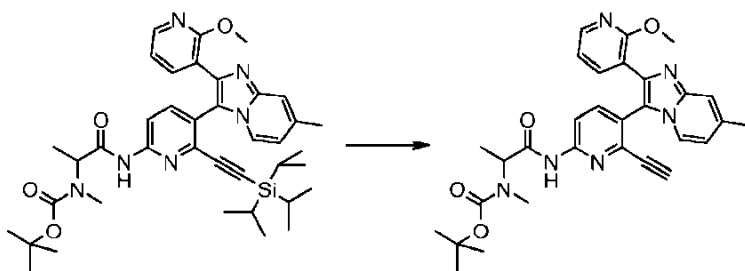
15

Aşağıdaki ara ürün **S4b**'den başlanarak benzer şekilde hazırlanır:

#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [dakika]	[M+H]	A.M.
F11		tert-bütül N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinil}piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat	1,25	683	M_2

G ve H bileşiklerinin hazırlanması

- 5 **G1) tert-bütül N-[1-({6-etinil-5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat**



10

tert-bütül N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]-

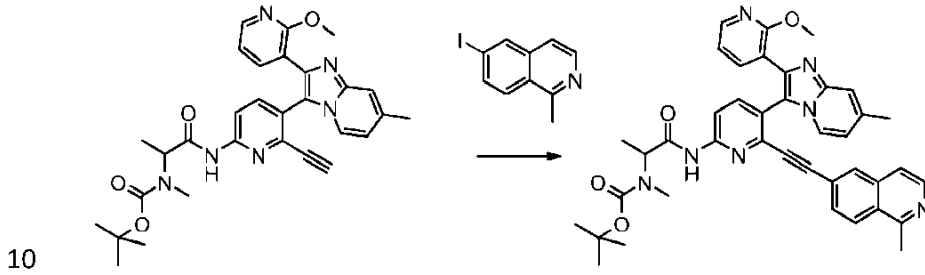
piridin-3-il]-6-{2-[tris(propan-2-il)silil]etinil}piridin-2-

il}karbamoil)etil]-N-metilkarbamat **F1** (1,1 g, 1,59 mmol), THF (20

15 ml, 1,8 mmol) karışımı oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırılır.

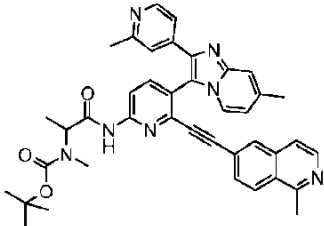
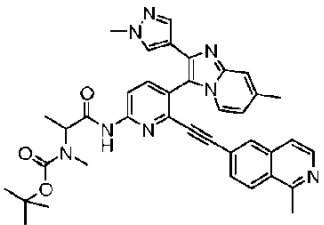
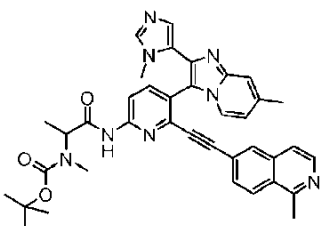
Karışım EtOAc ile seyreltilir ve sulu doygun sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ve tuzlu su ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar, saflaştırma olmadan bir sonraki adımda kullanılan ham **G1**'i elde etmek amacıyla MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir.

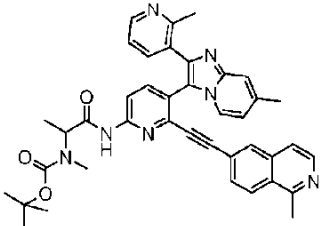
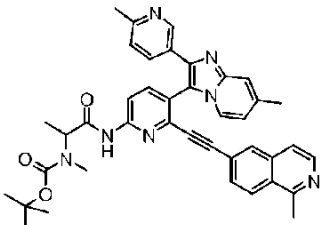
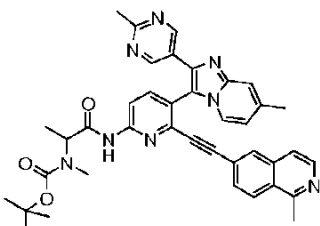
HI) tert-bütil N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoyl)etil]-N-metil karbamat

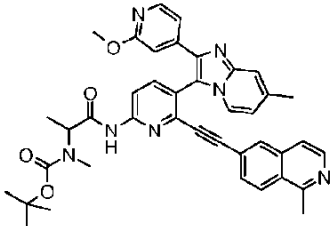
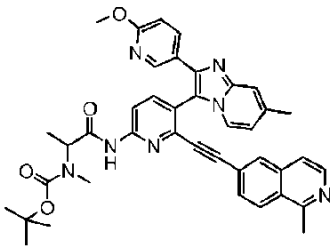
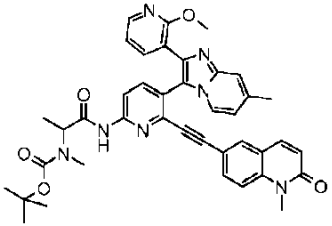


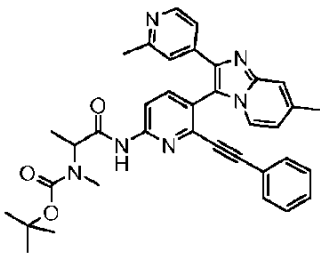
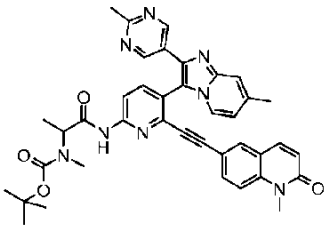
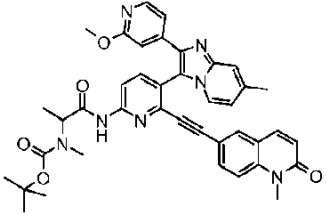
Diklorobis(trifenil fosfin)paladyum(II) (114 mg, 162 µmol), oda sıcaklığında argon atmosferi altında tert-bütil N-[1-({6-etinil-5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]piridin-2-il}karbamoyl)etil]-N-metil karbamat **G1** (439 mg, 812 µmol), 6-iyodo-1-metil izokuinolin **S5** (437 mg, 1,62 mmol), bakır(I) iyodür (15 mg, 79 µmol), trietilamin (350 µl, 2 mmol) ve NMP (2 ml) karışımına ilave edilir ve 17 saat süreyle 50°C'de karıştırılır. Karışım vakum altında konsantre edilir ve ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 223 mg (%40). HPLC-MS: M+H = 682; tR = 1,00 dakika (METOT_2).

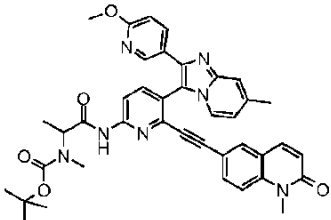
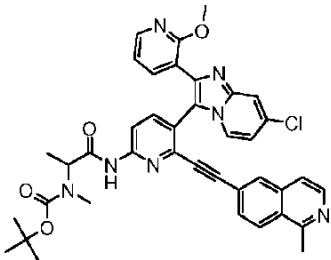
Aşağıdaki örnekler 6-iyodo-1-metilizo-kuinolin **S5**, 6-iyodo-1-metil-1,2-dihidrokuinolin-2-on veya iyodobenzen kullanılarak benzer şekilde hazırlanır:

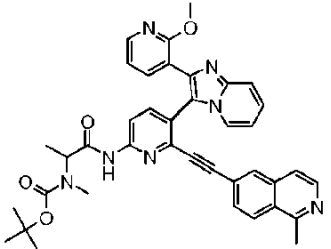
#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [dakika]	[M+H]	A.M.
H2		tert-bütil N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(2-metil piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamate	0,98	666	M_2
H3		tert-bütil N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamate	0,95	655	M_2
H4		tert-bütil N-metil-N-[1-({5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamate	0,93	655	M_2

		il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat			
H5		tert-bütil N-metil-N-[1-((5-[7-metil-2-(2-metil piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat	0,96	666	M_2
H6		tert-bütil N-metil-N-[1-((5-[7-metil-2-(6-metil piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat	0,99	666	M_2
H7		tert-bütil N-metil-N-[1-((5-[7-metil-2-(2-metil pirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat	0,96	667	M_2

		6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat			
H8		tert-bütil N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat	1,02	682	M_2
H9		tert-bütil N-[1-({5-[2-(6-metoksipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat	1,03	682	M_2
H10		tert-bütil N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-okso-1,2-	0,96	698	M_2

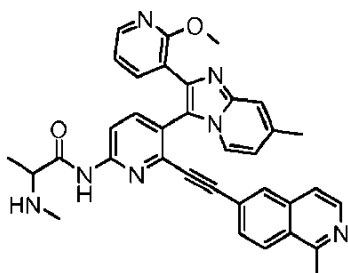
		dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat			
H11		tert-bütil N-metil-N-[1-((5-[7-metil-2-(2-metil piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat	1,02	601	M_2
H12		tert-bütil N-metil-N-[1-((5-[7-metil-2-(2-metil pirimidin-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil -2-okso-1,2-dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil]karbamat	0,92	683	M_2
H13		tert-bütil N-[1-((5-[2-(2-metoksipiridin-4-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)-etil)]karbamat	0,98	698	M_2

		metil-2-okso-1,2-dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat			
H14		tert-bütil N-[1-({5-[2-(6-metoksipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat	0,99	698	M_2
H15		tert-bütil N-[1-({5-[7-kloro-2-(2-metoksipiridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat	1,04	702	M_2
H16		tert-bütil N-[1-({5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]-	0,98	668	M_2

		piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat			
--	---	---	--	--	--

Örneklerin (I) hazırlanması:

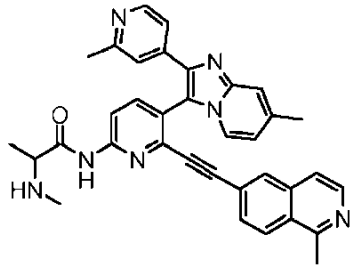
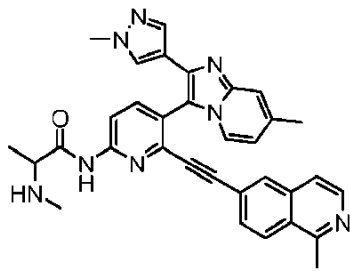
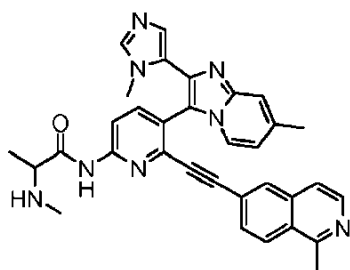
Örnek 1 N-{5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit

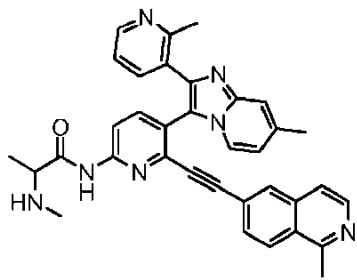
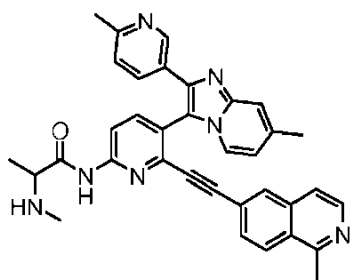
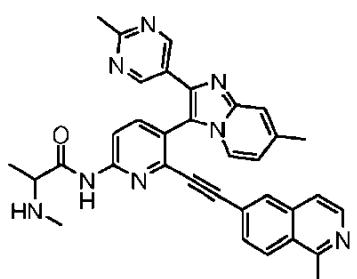
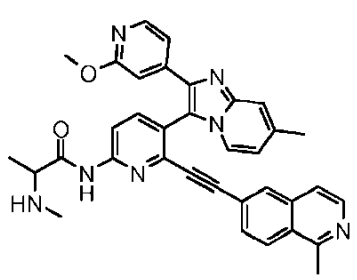


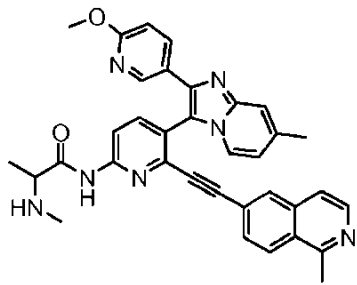
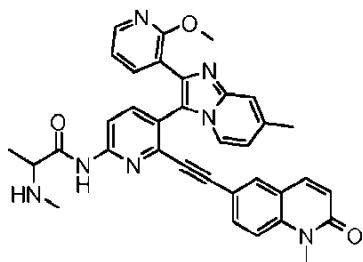
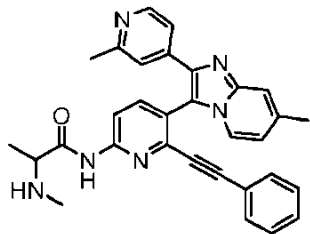
- tert-bütül N-[1-(5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}karbamoil)etil]-N-metil karbamat **H1** (223 mg, 327 µmol), DCM (10 ml) ve TFA'nın (2 ml) bir karışımı 1 saat süreyle karıştırılır. Tolüen (50 ml) ilave edilir ve karışım vakum altında konsantre edilir.
- Ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 88 mg (%46). HPLC-MS: M+H = 582; tR = 1,17 dakika (METOT_1).

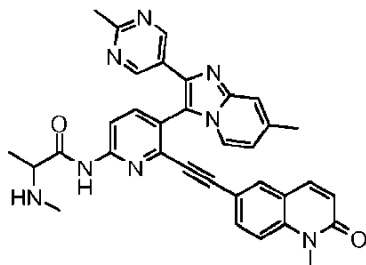
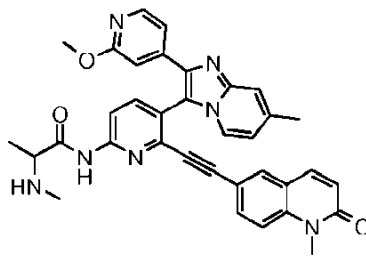
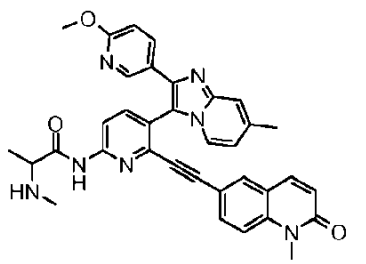
Aşağıdaki örnekler **H2-H16**'dan benzer şekilde hazırlanır:

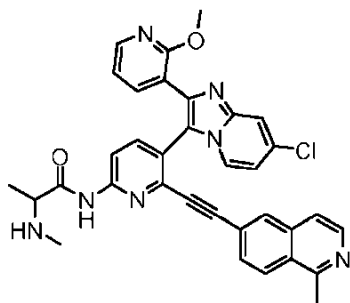
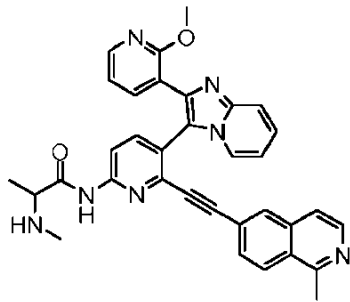
#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret}	[M+H]	A.M.
---	------	--------------	------------------	-------	------

			[dakika]		
2		N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-izokuinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,13	566	M_1
3		N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,10	555	M_1
4		N-{5-[7-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,09	555	M_1
5		N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-	1,12	566	M_1

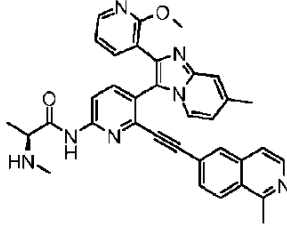
		(1-metil-izokuinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit			
6		N-{5-[7-metil-2-(6-metil piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-izokuinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,14	566	M_1
7		N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,12	567	M_1
8		N-{5-[2-(2-metoksipiridin-4-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,21	582	M_1

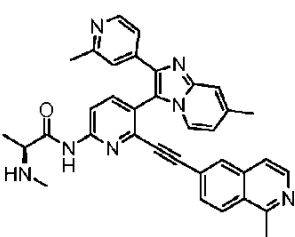
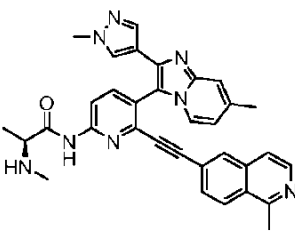
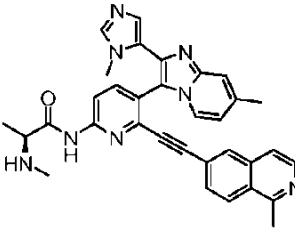
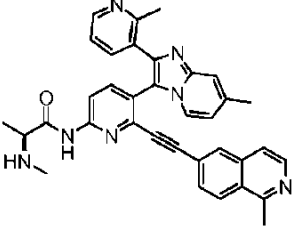
		il}-2-(metil-amino)propanamit			
9		N-{5-[2-(6-metoksipiridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil-amino)propanamit	1,23	582	M_1
10		N-{5-[2-(2-metoksi-piridin-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrokuinolin-6-il)-etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,10	598	M_1
11		N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,19	501	M_1
12		N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-5-	1,04	583	M_1

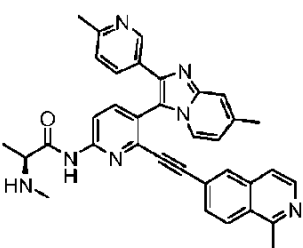
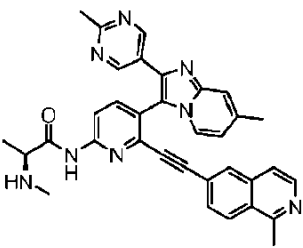
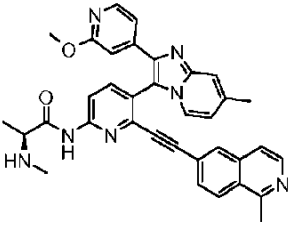
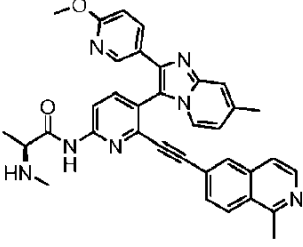
		il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2- (1-metil-2-okso- 1,2- dihidrokuinolin-6- il)etinil]piridin-2- il}-2-(metil amino)-propanamit			
13		N-{5-[2-(2- metoksi-piridin-4- il)-7-metil imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2- (1-metil-2-okso- 1,2- dihidrokuinolin-6- il)-etinil]piridin-2- il}-2-(metil amino)-propanamit	1,13	598	M_1
14		N-{5-[2-(6- metoksi-piridin-3- il)-7-metil imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2- (1-metil-2-okso- 1,2- dihidrokuinolin-6- il)-etinil]piridin-2- il}-2-(metil amino)-propanamit	1,15	598	M_1
15		N-{5-[7-khloro-2- (2-metoksipiridin-	1,22	602	M_1

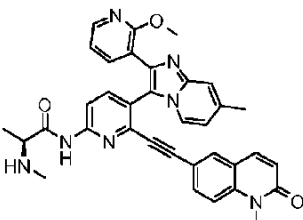
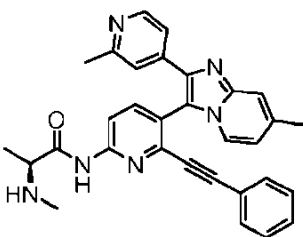
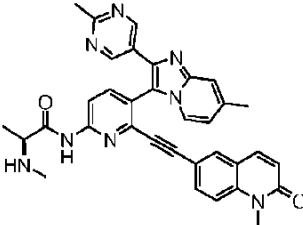
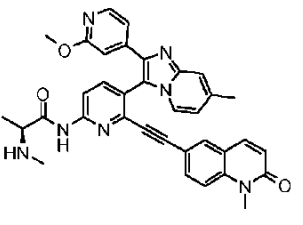
		3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-izokuinolin-6-il)-etinin]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit			
16		N-{5-[2-(2-metoksi-piridin-3-il)imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metilizo-kuinolin-6-il)etinin]-piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,11	508	M_1

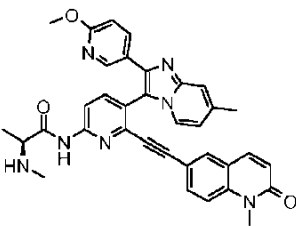
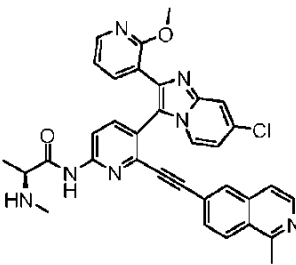
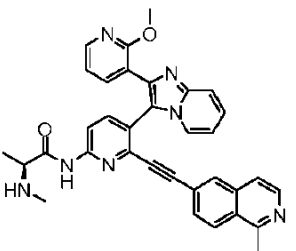
Örneklerin (S)-enansiyomerleri sentez yolunda C1 yerine (S)-C1 kullanılarak elde edilir:

#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [dakika]	[M+H]	A.M.
(S)-1		(2S)-N-{5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinin]piridin-2-il}-2-(metil-amino)propanamit	1,17	582	M_1
(S)-2		(2S)-N-{5-[7-metil-2-(2-metil piridin-4-	1,13	566	M_1

		il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit			
(S)-3		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (1-metil-1H-pirazol-4- il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil-izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,10	555	M_1
(S)-4		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (1-metil-1H-imidazol- 5-il)-imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil-izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,09	555	M_1
(S)-5		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (2-metil piridin-3- il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,12	566	M_1
(S)-6		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (6-metil piridin-3-	1,14	566	M_1

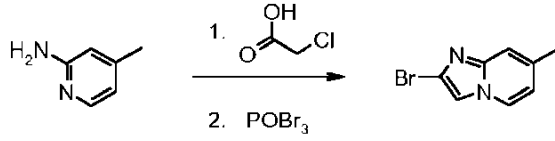
		il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit			
(S)-7		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (2-metil piridin-5- il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,12	567	M_1
(S)-8		(2S)-N-{5-[2-(2- metoksipiridin-4-il)-7- metil imidazo[1,2- a]piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil- amino)propanamit	1,21	582	M_1
(S)-9		(2S)-N-{5-[2-(6- metoksipiridin-3-il)-7- metil imidazo[1,2- a]piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil- amino)propanamit	1,23	582	M_1
(S)-10		(2S)-N-{5-[2-(2- metoksipiridin-3-il)-7- metil imidazo[1,2- a]piridin-3-il]-6-[2-(1- metil izokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil- amino)propanamit	1,10	598	M_1

		metil imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil-2-okso-1,2- dihidrokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit			
(S)-11		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (2-metil piridin-4- il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-(2-fenil etinil)piridin-2-il}-2- (metil- amino)propanamit	1,19	501	M_1
(S)-12		(2S)-N-{5-[7-metil-2- (2-metil piridin-5- il)imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil-2-okso-1,2- dihidrokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,04	583	M_1
(S)-13		(2S)-N-{5-[2-(2- metoksipiridin-4-il)-7- metil imidazo[1,2-a]- piridin-3-il]-6-[2-(1- metil-2-okso-1,2- dihidrokuinolin-6- il)etinil]piridin-2-il}- 2-(metil amino)- propanamit	1,13	598	M_1

(S)-14		(2S)-N-{5-[2-(6-metoksipiridin-3-il)-7-metil imidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-[2-(1-metil-2-okso-1,2-dihidrokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,15	598	M_1
(S)-15		(2S)-N-{5-[7-kloro-2-(2-metoksipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,22	602	M_1
(S)-16		(2S)-N-{5-[2-(2-metoksipiridin-3-il)imidazo[1,2-a]-piridin-3-il]-6-[2-(1-metil izokuinolin-6-il)etinil]piridin-2-il}-2-(metil amino)-propanamit	1,11	508	M_1

S yapı taşlarının hazırlanması

S1) 2-bromo-7-metil imidazo[1,2-a]piridin



K₂CO₃ (15,7 g, 114 mmol) kısımlar halinde oda sıcaklığında su (100 ml) içerisindeki 2-kloroasetik asite (19,6 g, 207 mmol) ilave edilir ve karışım 15 dakika süreyle karıştırılır. 4-Metil piridin-2-amin (22,5 g, 208 mmol) ilave edilir, karışım 16 saat süreyle geri akışta ısıtılır ve oda sıcaklığına soğutulur. Karışım hacmi yarısından düşük olacak şekilde vakum altında konsantre edilir ve soğuk etanol (200 ml) ilave edilir. Çökelti toplanır, soğuk etanol ile yıkanır, vakum altında kurutulur ve doğrudan bir sonraki adımda kullanılır.

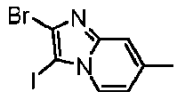
10

Ham ara ürün ve POBr₃ (90 g, 341 mmol) 16 saat süreyle 100°C'ye ısıtılır. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve yavaşça, karıştırılmakta olan soğutulmuş bir DCM (500 ml) ve sulu NaOH (1 mol/l, 1000 ml) karışımına ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırmanın ardından organik faz alınır ve sulu faz DCM ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum üzerinde konsantre edilir, ve ürün NP kromatografi ile saflaştırılır. Elde: 8,6 g (%20). HPLC-MS: tR = 0,79 dakika (Metot_1).

15

S2) 2-bromo-3-iyodo-7-metil imidazo[1,2-a]piridin

20

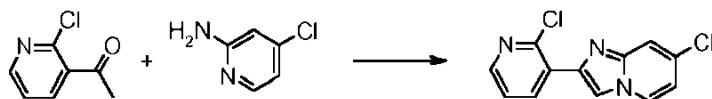


2-Bromo-7-metil imidazo[1,2-a]piridin **S1** (8,6 g, 40,8 mmol), N-iyodosüksinimit (9,2 g, 40,8 mmol) ve ACN'nin (500 ml) bir karışımı 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Çökelti toplanır, ACN ile

25

yıkılır ve vakum altında kurutulur. Elde: 11,8 g (%86). HPLC-MS: tR = 1,09 dakika (Metot 1)

S3a) 2-kloro-3-{7-kloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridin



5

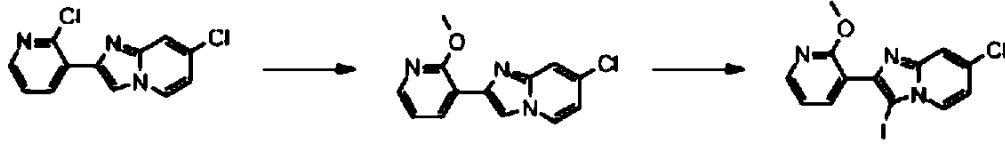
Tetra-N-bütil amonyum tribromür (3,18 g, 6,60 mmol), oda sıcaklığında THF (15 ml) içerisindeki 1-(2-kloropiridin-3-il)etan-1-ona (1 g, 6,43 mmol) ilave edilir ve karışım 2 saat süreyle karıştırılır. 4-kloropiridin-2-amin (0,83 g, 6,43 mmol), NaHCO₃ (0,56 g, 6,67 mmol) ve etanol (10 ml) ilave edilir ve karışım 16 saat süreyle 50°C'de karıştırılır. Oda sıcaklığında su ilave edilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum üzerinde konsantre edilir, ve ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 0,88 g (%52). HPLC-MS: tR = 0,80 dakika (Metot_2).

15

Aşağıdaki ara ürünler benzer şekilde hazırlanır:

#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [dakika]	[M+H]	A.M.
S3b		2-kloro-3-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridin	0,84	230	M_1
S3c		2-kloro-3-{7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridin	0,79	244	M_2

S4a) 3-{7-kloro-3-iyodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-metoksipiridin



5

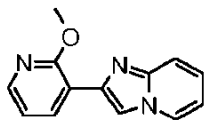
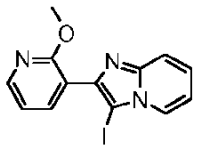
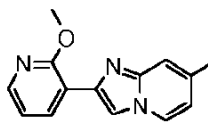
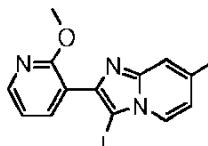
2-Kloro-3-{7-kloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}piridin **S3a** (0,86 g, 3,26 mmol), sodyum metoksit (5,4 mol/l, MeOH içerisinde, 4 ml, 21,6 mmol) ve metanolün (6 ml) bir karışımı 2 gün süreyle 60°C'de ve ardından 2 gün süreyle 80°C'de karıştırılır. Oda sıcaklığında su ilave edilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum üzerinde konsantre edilir. Ham ara ürün **desiyodo-S4a** (3-{7-kloroimidazo[1,2-a]-piridin-2-il}-2-metoksipiridin, HPLC-MS: M+H = 260; tR = 1,05 dakika (Metot_1)) saflaştırma olmadan doğrudan kullanılır.

15 N-iyodosüksinimit (0,73 g, 3,26 mmol) ve ACN (15 ml) ham materyale ilave edilir ve karışım 2 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Çökelti toplanır, ACN ile yıkanır ve vakum altında kurutulur. Filtrat vakum altında konsantre edilir, EtOAc ilave edilir ve karışım %10 sodyum tiyosülfat içeren bir sulu çözelti ile yıkanır.

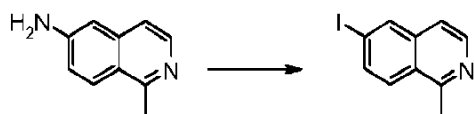
20 Birleştirilen organik tabakalar, saflaştırma olmadan bir sonraki adımda kullanılan başlıktaki bileşiği elde etmek amacıyla MgSO₄ üzerinde kurutulur, vakum altında konsantre edilir ve çökelti ile birleştirilir. Elde: 0,69 g (%55). HPLC-MS: M+H = 386; tR = 1,13 dakika (Metot_1).

25

Aşağıdaki ara ürünler **S3b** ve **S3c**'den benzer şekilde hazırlanır:

#	Yapı	Kimyasal Adı	t _{ret} [dakika]	[M+H]	A.M.
Desiyodo-S4b		3-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-il}-2-metoksipiridin	0,90	226	M_1
S4b		3-{3-iyodoimidazo[1,2-a]pyridin-2-il}-2-metoksipiridin	1,00	352	M_1
Desiodo-S4c		2-Metoksi-3-{7-metil imidazo[1,2-a]pyridin-2-il}piridin	0,81	240	M_2
S4c		3-{3-İyodo-7-metil imidazo[1,2-a]pyridin-2-il}-2-metoksipiridin	0,87	366	M_2

S5) 6-iyodo-1-metil izokuinolin



5

1-Metil izokuinolin-6-aminin (27 g, 171 mmol) 2-metil propan-2-ol (1,51) and hidroklorik asit (2 mol/l, 1,5 l) içerisindeki bir karışımı 0°C'ye soğutulur. Sodyum nitrit (12 g, 177 mmol) ilave edilir ve 30 dakika süreyle karıştırmaya devam edilir. Karışım oda sıcaklığına ısıtılır ve yeniden 0°C'ye soğutulmadan önce 5 dakika süreyle karıştırılır. Sodyum iyodür (45 g, 302 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırılır. Karışım su ile seyreltilir

ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Sulu faz sodyum hidroksit ile bazik yapılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik tabakalar $MgSO_4$ üzerinde kurutulur ve vakum üzerinde konsantre edilir. Ürün RP HPLC ile saflaştırılır. Elde: 5,2 g (%11). HPLC-MS: $M+H = 270$;
 5 tR = 1,70 dakika (METOT_3).

Analizler ve Veriler

XIAP BIR3 ve cIAP1 BIR3 bağlanma analizleri (DELFA)

10 İnsan XIAP (241 ila 356 arasındaki amino asitleri kapsar; XIAP BIR3) ve cIAP1 (256 ila 363 arasındaki amino asitleri kapsar; cIAP1 BIR3) BIR3 bölgeleri eksprese edildi ve GST füzyon proteinleri olarak E.coli'den saflaştırıldı. Olgun insan SMAC (SMAC peptidi) N ucunu temsil eden peptit AVPIAQKSE-Lys(Biotin), protein-peptit
 15 etkileşim analizinde etkileşim partneri olarak kullanıldı.

BIR3 bölgeleri (10 nM), inhibe edici bileşiklerin varlığında analiz tamponundaki (50 mM Tris, 120 mM NaCl, %0,1 BSA, 1 mM DTT, %0,05 TritonX100) SMAC peptidi (10 nM) ile, oda sıcaklığında bir
 20 saat süreyle inkübe edildi. Analiz karışımı streptavidin ile kaplanmış bir plaka üzerine aktarıldı ve bir saat süreyle oda sıcaklığında inkübe edilerek biyotinillenmiş peptidin ve ilişkili BIR3 bölgelerinin plakaya bağlanması sağlandı. Birden fazla yıkama adımının ardından, BIR3 bölgesi-SMAC peptidi etkileşimlerini saptamak amacıyla, Perkin
 25 Elmer'in talimatlarına uygun olarak Eu işaretli anti-GST antikoru (örneğin Perkin Elmer DELFIA Eu-N1-antiGST AD0250). Kısaca, antikor ilave edildi (seyreltme Perkin Elmer DELFIA Analiz Tamponu 2013-01 içerisinde 1:5000) ve bir saat süreyle inkübe edildi.

Delfia Yıkama Tamponu (Perkin Elmer DELFIA Wash 2013-05) kullanılarak gerçekleştirilen 3 yıkama adımının ardından İyileştirme Çözeltisi (Perkin Elmer Enhancement Asolution 2013-02) ilave edildi ve 10 dakika süreyle daha inkübasyona devam edildi. Zaman
5 çözünürlüklü Evropyum floresansı bir Wallac Victor ile, Standart analiz ayarları kullanılarak ölçüldü.

İnhibe edici bileşikler için IC_{50} değerleri, BIR3 bölgelerinin, seri olarak seyreltilmiş bileşikler (örneğin 1:5) varlığında SMAC peptidi
10 ile inkübe edilmesi suretiyle elde edilen analiz sonuçlarından hesaplandı. DELFIA analiz sonuçlarının bileşik konsantrasyonlarına karşı grafiği çizildi, ve yarı maksimum inhibe edici konsantrasyonları (IC_{50} değerleri) hesaplamak amacıyla GraphPad Prizm yazılımı kullanıldı.

15

Orneklerin biyolojik aktivitelerini temsil eden IC_{50} değerleri aşağıdaki tablolarda liste halinde verilmiştir. Tüm IC_{50} değerleri nM cinsinden rapor edilmektedir ve (S)-izomerlerinin aktivitesini temsil etmektedir:

#	cIAP1 BIR-3	XIAP BIR-3
(S)-1	1	207
(S)-2	1	mevcut değil
(S)-3	1	252
(S)-4	1	303
(S)-5	2	677
(S)-6	1	108
(S)-7	1	124
(S)-8	1	147

(S)-9	1	267
(S)-10	1	260
(S)-11	1	13
(S)-12	2	333
(S)-13	1	219
(S)-14	1	1269
(S)-15	2	175
(S)-16	2	304

Sitokrom P450 izoenzimi inhibisyon analizleri

Spesifik bir substratın metabolitine dönüşümünün inhibisyonu, 37°C’de insan karaciğer mikrozomları ile analiz edilir ve sitokrom P450 izoenzimlerinin inhibisyonunu tayin etmek amacıyla kullanılır. Aşağıdaki sitokrom P450 izoenzimleri için şu substratlar ve metabolik reaksiyonlar izlenmektedir: P450 2C9: Diklofenak hidroksilasyonu; P450 3A4: Midazolam hidroksilasyonu; P450 2D6: Dekstrometorfan demetilasyonu; P450 2C19: Mefenitoin hidroksilasyonu; P450 2C8: Amodiakuin deetilasyonu.

Nihai inkübasyon hacmi TRIS tamponu (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), ölçülen P450 izoenzimine bağlı insan karaciğer mikrozomlarının belirli bir konsantrasyonunu (P450 2C9, P450 3A4: 0,1 mg/ml; P450 2D6: 0,2 mg/ml; P450 2C19: 0,5 mg/ml; P450 2C8: 0,05 mg/ml) ve her izoenzim için tek tek substratların belirli bir konsantrasyonunu (P450 2C9: Diklofenak 10 µM; P450 3A4: Midazolam 5 µM; P450

2D6: Dekstrometorfan 5 μM ; P450 2C19: S-mefenitoin 70 μM ; P450 2C8: Amodiakuin 1 μM) içerir.

- Test bileşiğinin etkisi beş farklı konsantrasyonda çift tekrarlı olarak (örneğin en yüksek konsantrasyon 10-50 μM ve sonraki seri 1:4 seyreltmeler) veya test bileşiği olmadan (yüksek kontrol) tayin edilir. Kısa bir ön inkübasyon süresinin ardından, reaksiyonlar kofactor (NADPH, 1 mM) ile başlatılır ve inkübasyonun 8°C'ye soğutulması ve akabinde bir hacim asetonitril ilave edilmesi suretiyle durdurulur.
- İnkübasyonların söndürülmesinin ardından bir iç standart çözeltisi, genellikle oluşan metabolitin stabil izotopu ilave edilir. Analit (=oluşan metabolit) ve iç standart pik alanları LC-MS/MS ile tayin edilir. Bu inkübasyonlarda elde edilen analit:iç standart pik alanı oranı, test bileşiğini içermeyen bir kontrol aktivitesi ile karşılaştırılır.
- Analiz işlemlerinin her birinde, ölçülen P450 izoenzimine bağlı olan bir pozitif kontrol inhibitörün (P450 2C9: sülfafenazol; P450 3A4: ketokonazol; P450 2D6: kuinidin; P450 2C19: tranilsipromin; P450 2C8: Montelukast) IC₅₀ değeri tayin edilir. Analiz sonuçları bileşik konsantrasyonlarının inhibitör bileşikler için hesaplanan IC₅₀ değerlerine (yarı maksimal inhibitör konsantrasyonlar) karşı grafiği GraphPad Prizm yazılımı kullanılarak çizilir.

- Orneklerin tek tek sitokrom P450 izoenzimleri üzerindeki inhibe edici aktivitelerini temsil eden IC₅₀ değerleri aşağıdaki tablolarda liste halinde verilmiştir. Tüm IC₅₀ değerleri μM cinsinden rapor edilmektedir ve (S)-izomerlerinin inhibe edici aktivitesini temsil etmektedir:

#	P450 2C19	P450 2C8	P450 2C9	P450 2D6	P450 3A4
(S)-1	>50	11	38	35	>50
(S)-2	1,9	0,9	>50	>50	>50
(S)-3	>50	14	>50	>50	>50
(S)-4	36	9,8	27	6,4	>50
(S)-5	>50	1,3	>50	>50	>50
(S)-6	>50	25	>50	>50	>50
(S)-7	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-8	38	1,6	>50	>50	>50
(S)-9	>50	15	>50	>50	>50
(S)-10	>50	9,3	45	>50	>50
(S)-11	14	15	>50	32	46
(S)-12	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-13	12	4,5	>50	>50	>50
(S)-14	>50	>50	>50	>50	>50
(S)-15	32	2,2	19	16	>50
(S)-16	>50	3,4	21	29	>50

Çözünürlük ölçümü (DMSO çözeltisi çöktürme yöntemi)

- 5 Sudaki çözünürlüğünü tayin etmek için bir bileşiğin 10 mM DMSO stok çözeltisi kullanılır. DMSO çözeltisi bir sulu vasat (McIlvaine tamponu, pH=6,8) içerisinde 250 μ M nihai konsantrasyona seyreltilir. Ortam sıcaklığında 24 saat süreyle çalkalamanın ardından, potansiyel olarak oluşan bir çökelti filtrasyon ile uzaklaştırılır. Filtratın konsantrasyonu LC-UV yöntemleri ile, sinyalin bilinen

konsantrasyona sahip bir referans çözeltinin sinyaliyle karşılaştırılması suretiyle tayin edilir.

Orneklerin pH 6,8'deki çözünürlüğü aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

- 5 Tüm değerler $\mu\text{g/ml}$ cinsinden rapor edilir, (S)-izomerlerini temsil eder:

#	Sol[$\mu\text{g/ml}$]pH 6,8
(S)-1	35
(S)-2	8
(S)-3	1
(S)-4	39
(S)-5	<1
(S)-6	1
(S)-7	<1
(S)-8	<1
(S)-9	2
(S)-10	35
(S)-11	mevcut değil
(S)-12	<1
(S)-13	<1
(S)-14	<1
(S)-15	20
(S)-16	17

- Biyolojik özellikleri temelinde, buluşa göre genel formül (1) ile gösterilen bileşikler, bunların totomerleri, rasematları, enansiyomerleri, diastereomerleri, bunların karışımları, ve yukarıda
- 10

belirtilen bütün formların tuzları, aşırı veya anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilen hastalıkların tedavi edilmesi için uygundur.

- 5 Orneğin, buluşa göre bileşik ile, bunlar ile sınırlı olmaksızın aşağıdaki kanserler tedavi edilebilir: beyin tümörleri, örneğin akustik nörinoma, astrositomalar örneğin pilositik astrositomalar, fibriller astrositoma, protoplazmik astrositoma, gemistositer astrositoma, anaplastik astrositoma ve glioblastoma, beyin lenfomaları, beyin metastazları,
- 10 hipofizyal tümörler, örneğin prolaktinoma, HGH (insan büyüme hormonu) üreten tümör ve ACTH üreten tümör (adrenokortikotropik hormon), kraniyofarengiomalar, medulloblastomalar, meningeomalar ve oligodendrogliomalar; sinir tümörleri (neoplazmlar) örneğin vejetatif sinir sistemi tümörleri, örneğin nöroblastoma sympathicum,
- 15 ganglionöroma, paraganglioma (feokromositoma, kromaffinoma) ve glomus-caroticum tümörü, periferik sinir sistemi tümörleri, örneğin amputasyon nöroması, nörofibroma, nörinoma (nörolemmoma, Schwannoma) ve malignan Schwannoma, ve ayrıca merkezi sinir sistemi tümörleri, örneğin beyin ve kemik iliği tümörleri; intestinal
- 20 kanser, örneğin rektum karsinoması, kolon karsinoması, kolorektal karsinoma, anal karsinoma, kalın bağırsak karsinoması, ince bağırsak ve duodenum tümörleri; göz kapağı tümörleri, örneğin bazalioma veya bazal hücre karsinoma; pankreas kanseri veya pankreas karsinoması; akciğer kanseri (bronşiyal karsinoma), örneğin küçük
- 25 hücreli bronşiyal karsinomalar (oat cell karsinomalar) ve küçük hücreli dışı bronşiyal karsinomalar (NSCLC), örneğin plate epitelyal karsinomalar, adenokarsinomalar ve büyük hücreli bronşiyal karsinomalar; meme kanseri, örneğin meme karsinoması, örneğin

infiltrate olan duktal karsinoma, kolloid karsinoma, lobuler invaziv karsinoma, tübüler karsinoma, adenosistik karsinoma ve papiller karsinoma; Hodgkin dışı lenfomalar (NHL),  rneğin Burkitt lenfoması, düşük maligniteli Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) ve mukozis fungoidler; rahim kanseri veya endometrial karsinoma veya corpus karsinoma; CUP sendromu (Primeri Bilinmeyen kanser, PBK); yumurtalık kanseri veya yumurtalık karsinoması, örneğin müsinöz, endometrial veya ser s kanser; safra kesesi kanseri; safra kanalı kanseri,  rneğin Klatskin tümörü; testis kanseri, örneğin seminomalar ve non-seminomalar; lenfomalar (lenfosarkoma), örneğin malignan lenfoma, Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar (NHL),  rneğin kronik lenfatik lösemi, lösemik retik loendoteliyoz imm nositoma, plazmositoma (multipl miyeloma), imm noblastoma, Burkitt lenfoması, T bölgesi mikozis fungoidler, büyük hücreli anaplastik lenfooblastoma ve lenfoblastoma; larenks kanseri, örneğin ses tellerindeki tümörler, supraglottal, glottal ve subglottal larenks tümörleri; kemik kanseri, örneğin osteokondroma, kondroma, kondroblastoma, kondromiksoid fibroma, osteoma, osteoid osteoma, osteoblastoma, eozinofilik granüloma, dev hücreli tümör, kondrosarkoma, osteosarkoma, Ewing sarkoması, retikülo-sarkoma, plazmositoma, fibröz displazi, jüvenil kemik kistleri ve anevrizmatik kemik kistleri; baş ve boyun tümörleri, örneğin dudak, dil, ağız tabanı, ağız boşluğu, diş etleri, damak, tükrük bezleri, boğaz, nazal boşluk, paranazal sinüsler, larenks ve orta kulak; karaciğer kanseri, örneğin karaciğer hücresi karsinoması veya hepatoselüler karsinoma (HCC); lösemiler, örneğin akut lösemiler, örneğin akut lenfatik/lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML); kronik lösemiler, örneğin kronik lenfatik lösemi (CLL), kronik miyeloid lösemi (CML); mide

kanseri veya gastrik karsinoma, örneğin papiller, tübüler ve müsinöz adenokarsinoma, yüzük hücreli karsinoma, adenosküamöz karsinoma, küçük hücreli karsinoma ve farklılaşmamış karsinoma; melanomalar, örneğin süperfisyal yayımlı, nodüler, lentigo-maligna ve akrall-
 5 lentiginös melanoma; renal kanser, örneğin böbrek hücresi karsinoması veya hipernefroma veya Grawitz tümörü; özofagal kanser veya özofagus karsinoması; penil kanser; prostat kanseri; gırtlak kanseri veya farenks karsinomaları, örneğin nazofarenks karsinomaları, orofarenks karsinomaları ve hipofarenks karsinomaları;
 10 retinoblastoma, örneğin vajinal kanser veya vajinal karsinoma; plate epitelyal karsinomalar, adenokarsinomalar, in situ karsinomalar, malignan melanomalar ve sarkomalar; tiroit karsinomaları, örneğin papiller, folliküler ve medüller tiroit karsinoması, ve ayrıca deride anaplastik karsinomalar; spinalioma, epidormoid karsinoma ve plate
 15 epitelyal karsinoma; timomalar, üretra kanseri ve vulva kanseri.

Buluşa göre bileşikler ile tedavi edilebilecek olan tercih edilen kanserler, akciğer, karaciğer, kolon, beyin, meme, yumurtalık, prostat kanserleri, pankeas, böbrek, mide, baş, boyun kanserleri ve üreotelyal
 20 kanserler, ve ayrıca lenfoma ve lösemidir.

Yeni bileşikler, isteğe bağlı olarak, aynı zamanda, radyoterapi veya, örneğin sitostatik veya sitotoksik maddeler, hücre proliferasyonu inhibitörleri, antianjiyogenik maddeler, steroidler veya antikorlar gibi
 25 "teknğin bilinen durumundaki" diğer bileşikler ile kombine şekilde, yukarıda belirtilen hastalıkların önlenmesi, kısa süreli veya uzun süreli tedavisi için kullanılabilir.

Genel formül (1) ile gösterilen bileşikler, kendi başlarına veya buluşa göre başka aktif maddeler ile kombine şekilde, isteğe bağlı olarak, aynı zamanda, farmakolojik açıdan aktif başka maddeler ile kombine şekilde kullanılabilir.

5

Buluşa göre bileşikler ile birlikte uygulanabilecek kemoterapötik ajanlar, bunlar ile sınırlı olmamak üzere, aşağıdakileri içerir: hormonlar, hormon analogları ve antihormonlar (örneğin tamoksifen, toremifen, raloksifen, fulvestrant, megestrol asetat, flutamit, nilutamit, bikalutamit, aminoglutetimit, siproteron asetat, finasterid, buserelin asetat, fludrokortizon, fluoksimesteron, medroksiprogesteron, oktreotid), aromataz inhibitörleri (örneğin anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, eksemestan, atamestan), LHRH agonistleri ve antagonistleri (örneğin goserelin asetat, luprolid), büyüme faktörü inhibitörleri (örneğin "trombositten elde edilen büyüme faktörü" ve "hepatosit büyüme faktörü" gibi büyüme faktörleri, inhibitörler örneğin "büyüme faktörü" antikorları ve "büyüme faktörü reseptörü" antikorlarıdır ve örneğin setuksimab, gefitinib, imatinib, lapatinib ve trastuzumab gibi tirozin kinaz inhibitörleridir); antimetabolitler (örneğin metotreksat, raltitrekseid gibi antifolatlar, 5-florourasil, kapesitabin ve gemesitabin gibi pirimidin analogları, merkaptopürin, tiyoguanin, kladribin ve pentostatin, sitarabin, fludarabin gibi pürin ve adenozin analogları); antitümör antibiyotikler (örneğin doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin, mitomisin-C, bleomisin, daktinomisin, plikamisin, streptozosin gibi antrasiklinler); platin türevleri (örneğin sisplatin, oksaliplatin, karboplatin); aşkilasyon ajanları (örneğin estramustin, mekloretemin, melfalan, klorambusil, busülfan, dakarbazin, siklofosfamid, ifosfamid, temozolomid, örneğin

25

karmustin ve lomustin gibi nitrozüreler, tiyotepa); antimitotik ajanlar (örneğin vinblastin, vindesin, vinorelbin ve vinkristin gibi Vinka alkaloidleri; ve paklitaksel, dosetaksel gibi taksanlar); topoizomeraz inhibitörleri (örneğin etoposid ve etopofos, teniposid gibi
 5 epipodofillotoksinler, amsakrin, topotekan, irinotekan, mitoksantron) ve amifostin, anagrelid, klodronat, filgrastin, interferon alfa, lökovorin, rituksimab, prokarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat ve porfimer gibi çeşitli kemoterapötik ajanlar.

10 Diğer olası kombinasyon ortakları şunlardır: 2-klorodesoksiadenozin, 2-florodesoksisitidin, 2-metoksioestradiol, 2C4, 3-aletin, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroksikamptotesin, 16-aza-epotilon B, A 105972, A 204197, aldeslökün, alitretinoin, altretamin, alvosidib, amonafid, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apazikuon, apomin,
 15 aranoz, arglabin, arzoksifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY- 142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azasitidin, azaepotilon B, azonafid, BAY-43-9006, BBR- 3464, BBR-3576, bevasizumab, birikodar disitrat, BCX-1777, bleosin, BLP-25, BMS-184476, BMS-
 20 247550, BMS- 188797, BMS-275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, bleomisinik asit, bleomisin A, bleomisin B, briyostatin-1, bortezomib, brostallisin, busülfan, CA-4 önülaç, CA-4, CapCell, kalsitriol, kanertinib, kanfosfamit, kapesitabin, karboksiftalatoplatin, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 sefiksim,
 25 seflatonin, seftriakson, selekoksib, selmolökün, semadotin, CH4987655/RO-4987655, klorotrianisen, silengitid, siklosporin, CDA-II, CDC-394, CKD- 602, klofarabin, kolşisin, kombretastatin A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 kriptofisin 52, CTP-37, CP-461,

CV-247, siyanomorfolinodoksorubisin, sitarabin, D 24851, desitabin, deoksorubisin, deoksirubisin, deoksikoformisin, depsipectit, desoksiepotilon B, deksametazon, deksrazoksant, dietilstilbestrol, diflomotekan, didoks, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, E7010, E-
5 6201, edatreksat, edotreotid, efaproksiral, eflornitin, EKB-569, EKB-509, elsamitrusin, epotilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH₃, etinilsitidin, etiniloestradiol, eksatekan, eksatekan mesilat, eksemestan, eksisulind, fenretinid, floksüridin, folik asit, FOLFOX, FOLFIRI, formestan, galarubisin, galyum maltolat, gefinitib,
10 gentuzumab, gimatkan, glufosfamid, GCS-IOO, G17DT immünojen, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, heksametil melamin, histamin, homoharringtonin, hiyaluronik asit, hidroksiüre, hidroksiprogesteron kaproat, ibandronat, ibritumomab, idatreksat, idenstrol, IDN-5109, IMC-1C11, immünol,
15 indisülam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interlökin-2, ionafarnib, iproplatin, irofulven, izohomohalikondrin-B, izoflavon, izotretinoin, iksabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, konjüge östrojenler, kahalid F, ketokonazol, KW-2170, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, löprolid, löporelin, leksidronam, LGD-1550, linezolid,
20 lütesyum teksafirin, lometreksol, losoksantron, LU 223651, lurtotekan, mafosfamid, marimastat, mekloroetamin, metiltestosteron, metilprednisolon, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGX, midostaurin, minodronik asit, mitomisin, mivobulin, MK-2206, MLN518, moteksafin gadolinyum, MS-209, MS-275, MX6,
25 neridronat, neovastat, nimesülid, nitrogliserin, nolatreksed, norelin, N-asetilsistein, 06-benzilguanin, omeprazol, onkofaj, ormiplatin, ortataksel, oksantrazol, östrojen, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paklitaksel, PEP-005, P-04, PKC412,

P54, PI-88, pelitinib, pemetreksed, pentriks, perifosin, perillil alkol, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, pikoplatin, pivaloiloksimetilbütirat, piksantron, fenoksodiol O, PKI166, plevitreksed, plikamisin, poliprenik asit, porfiromisin, prednison, prednisolon, kuinamed, kuinupristin, RAF-265, ramosetron, ranpirnaz, RDEA-119/BAY 869766, rebekkamisin analogları, revimid, RG-7167, rizoksin, rhu-MAb, risedronat, rituksimab, rofekoksib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazon, rubitekan, R-flurbiprofen, S-9788, sabarubisin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seokalsitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, skualamin, suberanilohidroksamik asit, sutent, T 900607, T 138067, TAS- 103, takedinalin, talaporfin, tarikuitar, taksoter, taksopreksin, tazaroten, tegafur, temozolamit, tesmilifen, testosteron, testosteron propiyonat, tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoksin, tezasitabin, talidomid, teralüks, terarubisin, timektasin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tokladesin, tomudeks, toremofin, trabektedin, TransMID-107, transretinik asit, traszutumab, tretinoin, triasetilüridin, triapin, trimetreksat, TLK-286TXD 258, ürodisin, valrubisin, vatalanib, vinkristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, vektibiks, kseloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronat ve zosukuidar.

Uygun preparatlar, örneğin, tabletleri, kapsülleri, süpozitüvarları, çözeltiler, bilhassa, enjeksiyonluk ve infüzyonluk çözeltileri (s.c., i.v., i.m.), eliksirleri, emülsiyonları veya disperse edilebilen tozları içerir. Farmasötik açıdan aktif bileşik içeriği, tüm bileşimin ağırlıkça %0,1

ila %90'ı aralığında, tercihen, ağırlıkça %0,5 ila %50'si aralığında, yani, aşağıdaki belirtilen dozaj aralığını sağlamak için yeterli olan miktarlarda olmalıdır. Belirtilen dozlar, gerekli olduğunda, günden birkaç defa verilebilir.

5

Uygun tabletler, örneğin, aktif maddenin/maddelerin, bilinen yardımcı maddeler ile, örneğin, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat veya laktoz gibi inert seyrelticiler, mısır nişastası veya aljinik asit gibi dağıtıcılar, nişasta veya jelatin gibi bağlayıcılar, magnezyum stearat veya talk gibi kayganlaştırıcılar, ve/veya karboksimetil selüloz, selüloz asetat ftalat, veya polivinil asetat gibi salımı geciktirici salımı ajanlar ile karıştırılması suretiyle hazırlanabilir. Tablets, ayrıca, birden fazla tabakadan oluşabilir.

10

15 Buna uygun şekilde, kaplı tabletler, tabletlere benzer şekilde üretilen çekirdeklerin, örneğin kollidon veya şellak, arap zımkı, talk, titanyum dioksit veya şeker gibi, tablet kaplamaları için normalde kullanılan maddeler ile kaplanması suretiyle hazırlanabilir. Salımın gecikmesini sağlamak veya geçimsizlikleri önlemek amacıyla, çekirdek de birden fazla tabakadan oluşabilir. Benzer şekilde, tablet kaplaması da, gecikmiş salım elde etmek için, olasılıkla yukarıda tabletler için belirtilen yardımcı maddelerin kullanıldığı birden fazla tabakadan oluşabilir.

20

25 Buluşa göre maddeleri veya onların kombinasyonlarını içeren şuruplar veya eliksirler, ek olarak, sakkarin, siklamat, gliserol veya şeker gibi bir tatlandırıcı, ve bir aroma artırıcı, örneğin vanilin veya portakal ekstresi gibi bir aroma içerebilir. Bunlar, ayrıca, sodyum

karboksimetil selüloz gibi süspansiyon adjuvanları veya kıvam artırıcılar, örneğin, yağ alkollerinin etilen oksit ile kondenzasyon ürünleri gibi ıslatıcı ajanlar, veya örneğin p-hidroksibenzoatlar gibi koruyucular içerebilir.

5

Enjeksiyonluk ve infüzyonluk çözeltiler, olağan şekilde, örneğin izotonik ajanların, p-hidroksibenzoatlar gibi koruyucuların, veya etilendiamin tetraasetik asidin alkali metal tuzları gibi stabilizörlerin ilave edilmesi suretiyle, isteğe bağlı olarak, seyreltici olarak su kullanıldığında, emülgatörler ve/veya dispersanlar kullanılarak hazırlanır, örneğin, organik çözücüler, isteğe bağlı olarak, solvatlaştırma ajanları veya çözünme yardımcıları olarak kullanılabilir, ve enjeksiyon flakonlarına veya ampullere veya infüzyon şişelerine transfer edilebilir.

15

Bir veya daha fazla aktif madde veya aktif madde kombinasyonu içeren kapsüller, örneğin, aktif maddelerin, laktoz veya sorbitol gibi inert taşıyıcılar ile karıştırılması ve jelatin kapsüller içerisine doldurulması suretiyle hazırlanabilir.

20

Uygun süpozituarlar, örneğin, bu amaçla sağlanan, nötr yağlar veya polietilen glikol veya bunların türevleri gibi taşıyıcılar ile karıştırmak suretiyle hazırlanabilir.

25

Kullanılabilecek yardımcı maddeler, örneğin, aşağıdakileri içerir: su, farmasötik açıdan kabul edilebilir organik çözücüler, örneğin parafinler (örneğin petrol fraksiyonları), bitkisel yağlar (örneğin yer fıstığı veya susam yağı), mono- veya polifonksiyonel alkoller (örneğin

etanol veya gliserol), örneğin doğal mineral tozlar (örneğin kaolinler, killeri, talk, tebeşir), sentetik mineral tozlar (örneğin yüksek derecede dispers silisik asit ve silikatlar) gibi taşıyıcılar, şekerler (örneğin şeker kamışı şekeri, laktoz ve glukoz) emülgatörler (örneğin lignin, tüketilmiş sülfite likörleri, metil selüloz, nişasta ve polivinil pirrolidon) ve kayganlaştırıcılar (örneğin magnezyum stearat, talk, stearik asit ve sodyum lauril sülfat).

Preparatlar olağan yöntemler ile, tercihen oral veya transdermal yolla, daha tercihen oral yolla uygulanır. Oral uygulama için, tablets, tabii ki, yukarıda belirtilen taşıyıcılara ek olarak, sodyum sitrat, kalsiyum karbonat ve dikalsiyum fosfat gibi katkı maddeleri, ve yanı sıra, nişasta, tercihen, patates nişastası, jelatin ve benzeri çeşitli katkı maddeleri içerebilir. Ayrıca, magnezyum stearat, sodyum lauril sülfat ve talk gibi kayganlaştırıcılar tablet oluşturma prosesi için aynı zamanda kullanılabilir. Sulu süspansiyonlar söz konusu olduğunda, aktif maddeler, yukarıda belirtilen yardımcı maddelere ek olarak çeşitli aroma artırıcılar veya renklendiriciler ile kombine edilebilir.

Parenteral kullanım için, aktif maddelerin uygun sıvı taşıyıcılar ile çözeltileri kullanılabilir.

Ancak, bazen, vücut ağırlığına, uygulama yoluna, ilaca verilen kişisel yanıt, formülasyonun özelliğine, ve ilacın uygulandığı süre veya aralığa bağlı olarak, belirtilen miktarlardan sapmak gerekli olabilir. Dolayısı ile, bazı durumlarda yukarıda verilen minimum dozdan daha azının kullanılması yeterli olurken, başka durumlarda üst limitin

aşılması gerekebilir. Büyük miktarlar uygulanırken, bunların gün içerisinde daha küçük dozlara bölünmesi tavsiye edilir.

- 5 Aşağıdaki formülasyon örnekleri mevcut buluşu, kapsamını sınırlamaksızın açıklamaktadır:

Farmasötik formülasyon örnekleri

A)	Tabletler	her tablette
	formül (I) ile gösterilen aktif madde	100 mg
	laktoz	140 mg
	mısır nişastası	240 mg
	polivinil pirrolidon	15 mg
	magnezyum stearat	5 mg
		500 mg

- 10 İnce öğütülmüş aktif madde, laktoz ve mısır nişastasının bir kısmı birbiri ile karıştırılır. Karışım elenir, ardından polivinil pirrolidonun içerisindeki bir çözeltisinde nemlendirilir, yoğrulur, ıslak granüle edilir ve kurutulur. Granüller, kalan mısır nişastası ve magnezyum stearat elenir ve birbiri ile karıştırılır. Karışım uygun şekilde ve boyutta tabletler şeklinde basılır.

B)	Tabletler	her tablette
	formül (I) ile gösterilen aktif madde	80 mg
	laktoz	55 mg
	mısır nişastası	190 mg
	mikrokristalin selüloz	35 mg
	polivinil pirrolidon	15 mg
	sodyum karboksimetil nişasta	23 mg

	magnezyum stearat	2 mg
		400 mg

- İnce öğütülmüş aktif madde, mısır nişastasının bir kısmı, laktoz, mikrokristalin selüloz ve polivinil pirrolidon birbiri ile karıştırılır, karışım elenir, ardından mısır nişastasının kalan kısmı ve su ile,
- 5 kurutulan ve elenen bir granül oluşturacak şekilde işlenir. Sodyum karboksimetil nişasta ve magnezyum stearat ilave edilir ve karıştırılır, ve karışım uygun boyutta tabletler şeklinde basılır.

C) Ampul çözeltisi

formül (I) ile gösterilen aktif madde	50 mg
sodyum klorür	50 mg
enjeksiyonluk su	5 ml

- 10 Etkin madde su içerisinde kendi pH değerinde veya isteğe bağlı olarak, pH 5,5 ila 6,5'te çözülür, ve izotonik hale getirmek amacıyla sodyum klorür ilave edilir. Elde edilen çözelti pirojen içermeyecek şekilde filtre edilir ve filtrat aseptik koşullar altında ampuller içerisine aktarılır, akabinde ampuller sterilize edilir ve füzyon ile kapatılır.
- 15 Ampuller 5 mg, 25 mg ve 50 mg etkin madde içerir.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2013127729 A [0011] [0012] [0019]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- | | |
|--|--|
| • DEVERAUX et al. J Clin Immunol, 1999, vol. 19, 388-398 [0005] | • BIRGE, S.M. et al. J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66, 1-19 [0120] |
| • CROOK et al. J Virology, 1993, vol. 67, 2168-2174 [0005] | |

15

20