

ÖZET

(E)-N-METİL-N-((3-METİLBENZOFURAN-2-İL)METİL)-3-(7-OKSO-5,6,7,8-TETRAHİDRO-1,8-NAFTİRİDİN-3-İL)AKRİLAMİDİN ÖN İLAÇ TÜREVLERİ

5

Kısmen mevcut tarifname, önemli çözünürlük, katı hal kararlılığı ve biyoyararlanım profillerine sahip (E)-N-metil-N-((3-metilt 1,8-naftindin-3-il)akrilamid bileşiklerinin türevleri ile ilgilidir. Söz konusu bileşiklerin, FabI eklemesinin etkili inhibisyonu aracılığıyla bakteriyel yağ asidi metabolizmasındaki etkili inhibitörleri olduğu bulunmuştur, belirli bileşiklerin, gama radyasyon sterilizasyon işlemlerine doğru kararlı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan hastalıkların tedavisinde kullanıma yönelik bir steril formülasyon üretimi için çok uygundur.

10

ÖZET

(E)-N-METİL-N-((3-METİLBENZOFURAN-2-İL)METİL)-3-(7-OKSO-5,6,7,8-TETRAHİDRO-1,8-NAFTİRİDİN-3-İL)AKRİLAMİDİN ÖN İLAÇ TÜREVLERİ

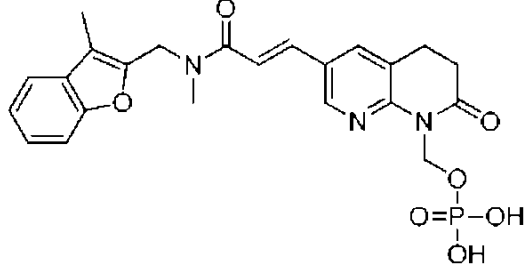
5

Kısmen mevcut tarifname, önemli çözünürlük, katı hal kararlılığı ve biyoyararlanım profillerine sahip (E)-N-metil-N-((3-metilt 1,8-naftindin-3-il)akrilamid bileşiklerinin türevleri ile ilgilidir. Söz konusu bileşiklerin, FabI eklemesinin etkili inhibisyonu aracılığıyla bakteriyel yağ asidi metabolizmasındaki etkili inhibitörleri olduğu bulunmuştur, belirli bileşiklerin, gama radyasyon sterilizasyon işlemlerine doğru kararlı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan hastalıkların tedavisinde kullanıma yönelik bir steril formülasyon üretimi için çok uygundur.

10

İSTEMLER

1. Bir bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

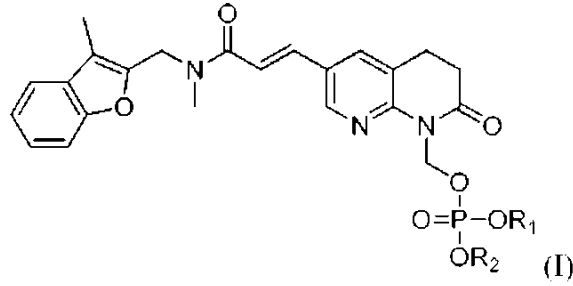


5

ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

2. İstem 1'e göre bir bileşik olup, formül I ile temsil edilmektedir:

10



burada,

15

R_1 ve R_2 'nin her biri; hidrojen, bir alkali metal, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, ve $NH^+-(R_3)_3$ 'ten oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir, veya birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir; ve R_3 ; C_{1-6} alkil-, hidroksil C_{1-6} alkil-, fenil ve benzilden oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir; ve burada R_1 ve R_2 'nin her biri, tercihen $NH_3^+-CH_2CH_2OH$ 'dir,

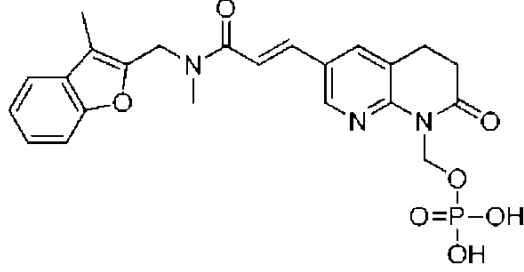
20

ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır; burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir

25

İSTEMLER

1. Bir bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

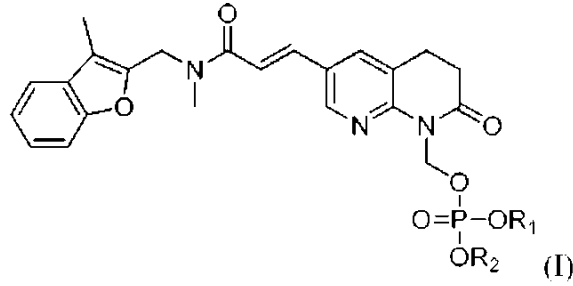


5

ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

2. İstem 1'e göre bir bileşik olup, formül I ile temsil edilmektedir:

10



burada,

15

R_1 ve R_2 'nin her biri; hidrojen, bir alkali metal, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, ve $NH^+-(R_3)_3$ 'ten oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir, veya birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir; ve R_3 ; C_{1-6} alkil-, hidroksil C_{1-6} alkil-, fenil ve benzilden oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir; ve burada R_1 ve R_2 'nin her biri, tercihen $NH_3^+-CH_2CH_2OH$ 'dir,

20

ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır; burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir

25

amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir arakil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir.

5

3. İstem 2'ye göre bileşik olup, burada bileşik, aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlası ile karakterize edilmektedir:

(i) R_1 ve R_2 'den her birinin, $NH_3^+-(R_3)$ olması

10

(ii) R_1 ve R_2 'den birinin, H olması ve R_1 ve R_2 'den birinin, NH_4^+ veya $NH_3^+-(R_3)$ olması

(iii) R_3 'ün, $-CH_2CH_2OH$ olması

(iv) R_1 ve R_2 'nin, bir alkali metal olması

burada alkali metal, tercihen lityum, sodyum ve potasyumdan oluşan gruptan seçilmektedir,

15

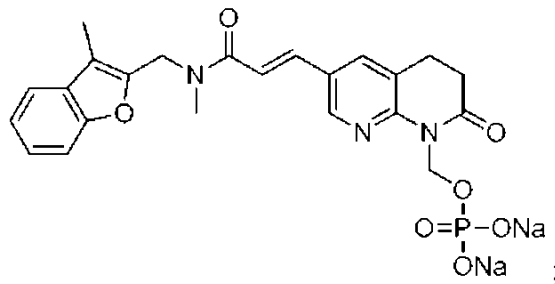
(v) birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 'nin, bir toprak alkali metal olması

burada toprak alkali metal, tercihen kalsiyum veya magnezyumdur.

4. İstem 2'ye göre bileşik olup, burada bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir

20

(i) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:



25

(ii) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:

amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir arakil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir.

5

3. İstem 2'ye göre bileşik olup, burada bileşik, aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlası ile karakterize edilmektedir:

(i) R_1 ve R_2 'den her birinin, $NH_3^+-(R_3)$ olması

10

(ii) R_1 ve R_2 'den birinin, H olması ve R_1 ve R_2 'den birinin, NH_4^+ veya $NH_3^+-(R_3)$ olması

(iii) R_3 'ün, $-CH_2CH_2OH$ olması

(iv) R_1 ve R_2 'nin, bir alkali metal olması

burada alkali metal, tercihen lityum, sodyum ve potasyumdan oluşan gruptan seçilmektedir,

15

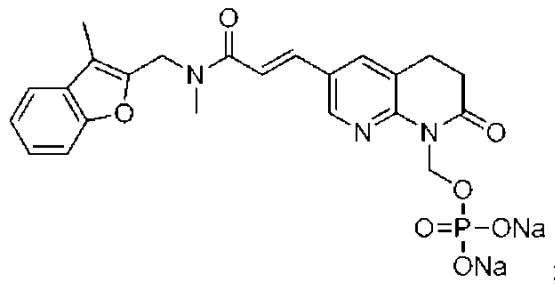
(v) birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 'nin, bir toprak alkali metal olması

burada toprak alkali metal, tercihen kalsiyum veya magnezyumdur.

4. İstem 2'ye göre bileşik olup, burada bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir

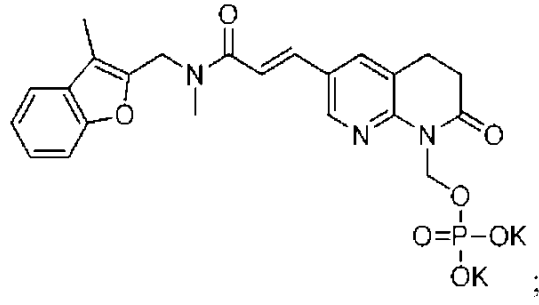
20

(i) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:

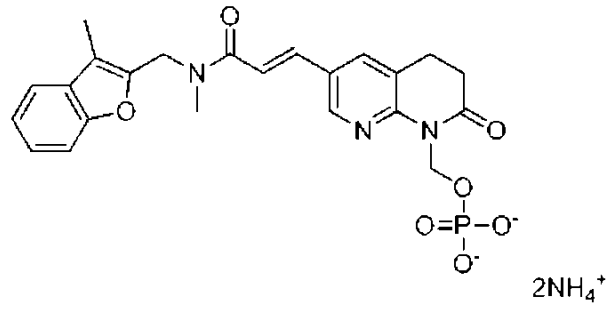


25

(ii) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:

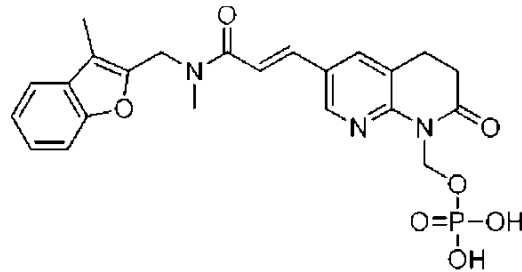


(iii) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:



5

(iv) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:



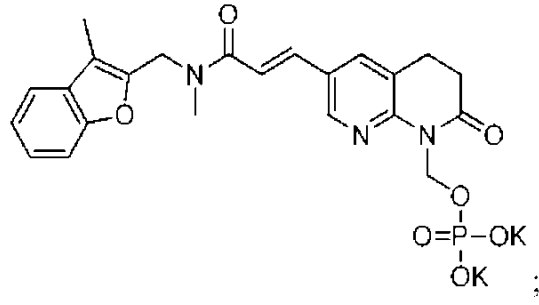
10

5. Bileşiğin, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları ile karşılaştırıldığında bir molar temelde en az 2 kat daha fazla oral biyoyararlanıma sahip olduğu veya bileşiğin, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu ile karşılaştırıldığında bir molar temelde en az 2 kat daha fazla biyoyararlanıma sahip olduğu, İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre bileşik.

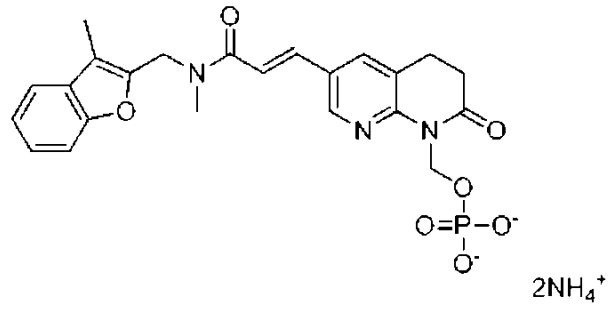
15

6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bir bileşik ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir eksipiyen içeren bir farmasötik bileşim olup, burada farmasötik bileşim tercihen, ayrıca aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlası ile karakterize edilmektedir:

20

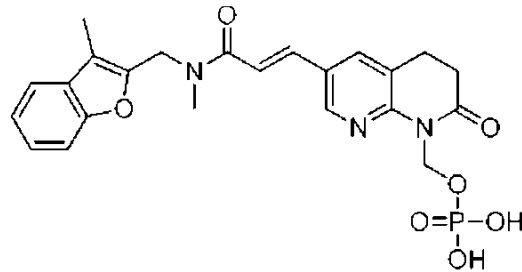


(iii) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:



5

(iv) aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik:



10

5. Bileşiğin, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları ile karşılaştırıldığında bir molar temelde en az 2 kat daha fazla oral biyoyararlanıma sahip olduğu veya bileşiğin, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu ile karşılaştırıldığında bir molar temelde en az 2 kat daha fazla biyoyararlanıma sahip olduğu, İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre bileşik.

15

6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bir bileşik ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir eksipiyen içeren bir farmasötik bileşim olup, burada farmasötik bileşim tercihen, ayrıca aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlası ile karakterize edilmektedir:

20

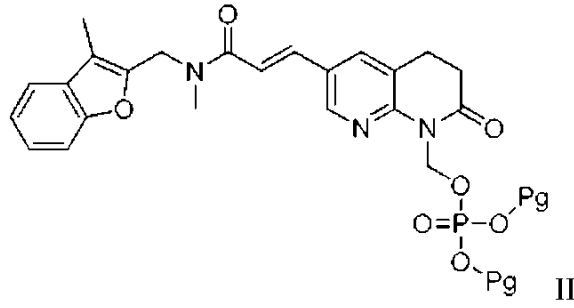
- (i) bileşimin, şunlardan biri için formüle edilmesi: intravenöz uygulama, enjekte edilebilir uygulama, topikal uygulama, sistemik uygulama, inhalasyon uygulaması veya oral uygulama;
- 5 (ii) bileşimin, bir toz, tablet, hap veya kapsül olması
- (iii) bileşimin, farmasötik olarak kabul edilebilir bir steril izotonik sulu veya susuz çözelti, dağıtım, süspansiyon veya emülsiyon, veya steril enjekte edilebilir çözeltiler veya dağıtımlar halinde yeniden yapılandırılabilen bir steril toz olması
- 10 **7.** (a) Bir hastada bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesi veya (b) bir hastada kistik fibrozisin tedavi edilmesi veya iyileştirilmesinde kullanılanıa yönelik, İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik veya İstem 6'ya göre farmasötik bileşim.
- 15 **8.** Tedavinin, kullanımdan sonra 4 saatte, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları ayni miktarı bir molar temelde kullanılmı ile elde edilenden en az 2 kat daha yüksek olan bileşiğin bir ortalama plazma seviyesini sağladığı veya
- 20 tedavinin, kullanımdan sonra 4 saatte, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzunun ayni miktarı bir molar temelde kullanılmı ile elde edilenden en az 2 kat daha yüksek olan bileşiğin bir ortalama plazma seviyesini sağladığı, İstem 7, yapılandırılma (a)'ya göre kullanılma yönelik bileşik veya farmasötik bileşim.
- 25 **9.** Hastanın, bir insan veya bir evcil hayvan veya gıda hayvanı olduğu, İstemler 7 ila 8'den herhangi birine göre kullanılma yönelik bileşik veya farmasötik bileşim.
- 30 **10.** Söz konusu tedavinin; oral uygulama, intravenöz uygulama, subkutanöz uygulama, topikal uygulama ve inhalasyondan oluşan gruptan seçilen bir uygulama yolu ile; ve tercihen
- oral uygulama ile; veya
- enjeksiyon ile olduğu, İstemler 7 ila 9'dan herhangi birine göre kullanılma yönelik farmasötik bileşim.
- 35 **11.** Söz konusu kullanılmı ayrıca, bir oksazolidinon, bir lipoglikopeptit, vankomisin, teikoplanin, bir glikopeptit, bir penisilin, bir sefalosporin, bir plöromutilin, bir fusidan, bir

- (i) bileşimin, şunlardan biri için formüle edilmesi: intravenöz uygulama, enjekte edilebilir uygulama, topikal uygulama, sistemik uygulama, inhalasyon uygulaması veya oral uygulama;
- 5 (ii) bileşimin, bir toz, tablet, hap veya kapsül olması
- (iii) bileşimin, farmasötik olarak kabul edilebilir bir steril izotonik sulu veya susuz çözelti, dağıtım, süspansiyon veya emülsiyon, veya steril enjekte edilebilir çözeltiler veya dağıtımlar halinde yeniden yapılandırılabilen bir steril toz olması
- 10 **7.** (a) Bir hastada bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesi veya (b) bir hastada kistik fibrozisin tedavi edilmesi veya iyileştirilmesinde kullanılanıa yönelik, İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik veya İstem 6'ya göre farmasötik bileşim.
- 15 **8.** Tedavinin, kullanımdan sonra 4 saatte, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları ayni miktarı bir molar temelde kullanılmı ile elde edilenden en az 2 kat daha yüksek olan bileşiğin bir ortalama plazma seviyesini sağladığı veya
- 20 tedavinin, kullanımdan sonra 4 saatte, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzunun ayni miktarı bir molar temelde kullanılmı ile elde edilenden en az 2 kat daha yüksek olan bileşiğin bir ortalama plazma seviyesini sağladığı, İstem 7, yapılandırılma (a)'ya göre kullanılma yönelik bileşik veya farmasötik bileşim.
- 25 **9.** Hastanın, bir insan veya bir evcil hayvan veya gıda hayvanı olduğu, İstemler 7 ila 8'den herhangi birine göre kullanılma yönelik bileşik veya farmasötik bileşim.
- 30 **10.** Söz konusu tedavinin; oral uygulama, intravenöz uygulama, subkutanöz uygulama, topikal uygulama ve inhalasyondan oluşan gruptan seçilen bir uygulama yolu ile; ve tercihen
- oral uygulama ile; veya
- enjeksiyon ile olduğu, İstemler 7 ila 9'dan herhangi birine göre kullanılma yönelik farmasötik bileşim.
- 35 **11.** Söz konusu kullanılmı ayrıca, bir oksazolidinon, bir lipoglikopeptit, vankomisin, teikoplanin, bir glikopeptit, bir penisilin, bir sefalosporin, bir plöromutilin, bir fusidan, bir

linkozamid, rifamisin, arbekasin, linezolid, daptomisin, teikoplanin, telavansin, sülfametoksazol, gentamisin, siprofloksin, levofloksin, aztreonam, tobramisin, amoksisilin, nafsilin, rifabütün, rifampin, rifapentin, kinolonlar, florokinolonlar, karbapenemler, aminoglikozidler, aminosiklitoller, diaminopirimidinler, tetrasiklinler, glisiklinler, streptograminler, makrolidler ve / veya sülfonamidlerden oluşan gruptan seçilen bir bileşiğin kullanıma geçirildiği, İstemler 7 ila 10'dan herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim.

12. İstem 6'ya göre farmasötik bileşimi ve bunun kullanıma yönelik talimatları içeren bir kit.

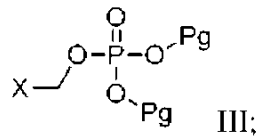
13. Formül II ile temsil edilen bir bileşiğin hazırlanmasına yönelik bir yöntem:



yöntem, aşağıdakileri içermektedir:

formül III'e ait bir bileşiğin, formül IV'e ait bir bileşik veya bunun tuzu ile temas ettirilmesi; burada:

formül III, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

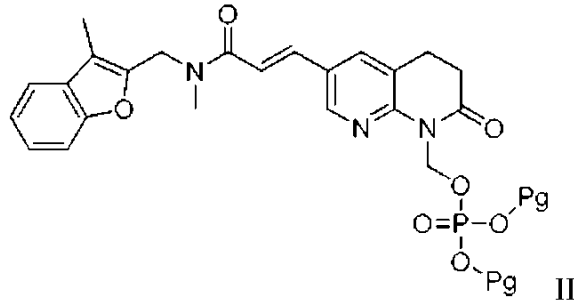


formül IV, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

linkozamid, rifamisin, arbekasin, linezolid, daptomisin, teikoplanin, telavansin, sülfametoksazol, gentamisin, siprofloksin, levofloksin, aztreonam, tobramisin, amoksisilin, nafsilin, rifabütün, rifampin, rifapentin, kinolonlar, florokinolonlar, karbapenemler, aminoglikozidler, aminosiklitoller, diaminopirimidinler, tetrasiklinler, glisiklinler, streptograminler, makrolidler ve / veya sülfonamidlerden oluşan gruptan seçilen bir bileşiğin kullanıma geçirildiği, İstemler 7 ila 10'dan herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim.

12. İstem 6'ya göre farmasötik bileşimi ve bunun kullanıma yönelik talimatları içeren bir kit.

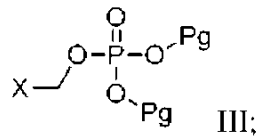
13. Formül II ile temsil edilen bir bileşiğin hazırlanmasına yönelik bir yöntem:



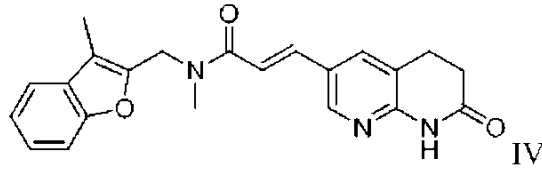
yöntem, aşağıdakileri içermektedir:

formül III'e ait bir bileşiğin, formül IV'e ait bir bileşik veya bunun tuzu ile temas ettirilmesi; burada:

formül III, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



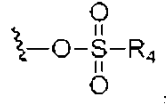
formül IV, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



burada:

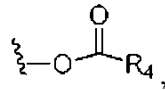
- 5 X, bir ayrılma grubunu temsil etmektedir; ve
Pg, bir koruma grubunu temsil etmektedir,

burada X tercihen, şundan oluşan gruptan seçilmektedir: halojen,



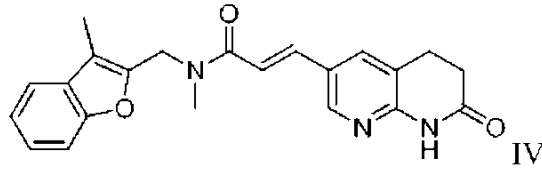
10

veya



15

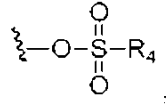
- burada R₄; C₁₋₆alkil-, fenil, benzil veya haloC₁₋₆alkil-'dir, ve burada X, daha tercihen klorürdür, ve burada Pg, -C₁₋₆alkil-Si(R₅)₃'ten oluşan gruptan seçilmektedir (burada her bir meydana gelme için R₅, C₁₋₆alkildir), burada alkil terimi, hidrokarbon omurgası bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler, bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir, ve burada Pg, tercihen - (CH₂)₂-Si(CH₃)₃'tür.
- 20
- 25



burada:

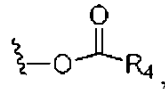
- 5 X, bir ayrılma grubunu temsil etmektedir; ve
Pg, bir koruma grubunu temsil etmektedir,

burada X tercihen, şundan oluşan gruptan seçilmektedir: halojen,



10

veya



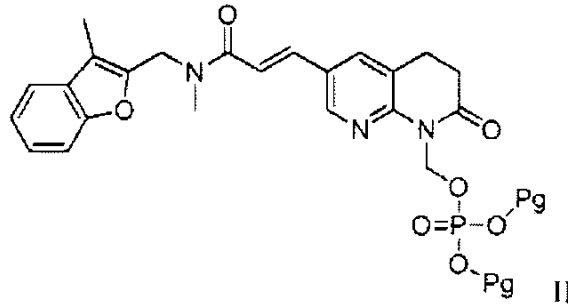
15

- burada R₄; C₁₋₆alkil-, fenil, benzil veya haloC₁₋₆alkil-'dir, ve burada X, daha tercihen klorürdür, ve burada Pg, -C₁₋₆alkil-Si(R₅)₃'ten oluşan gruptan seçilmektedir (burada her bir meydana gelme için R₅, C₁₋₆alkildir), burada alkil terimi, hidrokarbon omurgası bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler, bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir, ve burada Pg, tercihen - (CH₂)₂-Si(CH₃)₃'tür.
- 20
- 25

14. Formül IV'ün serbest baz olduğu, İstem 13'e göre yöntem.

15. Yöntemin ayrıca, formül IV'ün bir baz ile temas ettirilmesini içerdigi, formül III'e ait bir bileşigin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesinin, tercihen bir çözücude meydana geldiği, İstemler 13 ila 14'ten herhangi birine göre yöntem.

16. Bir bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



burada:

Pg, -C₁₋₆alkil-Si(R₅)₃tür; ve

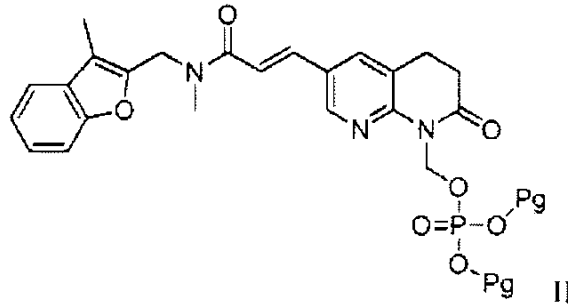
her bir meydana gelme için R₅, C₁₋₆alkildir, burada Pg, tercihen -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃tür ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir.

17. İstem 16'ya göre formül II ile temsil edilen bileşigin hazırlanması yönelik bir yöntem olup, aşağıdakileri içermektedir:
bir bileşigin

14. Formül IV'ün serbest baz olduğu, İstem 13'e göre yöntem.

15. Yöntemin ayrıca, formül IV'ün bir baz ile temas ettirilmesini içerdigi, formül III'e ait bir bileşigin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesinin, tercihen bir çözücude meydana geldiği, İstemler 13 ila 14'ten herhangi birine göre yöntem.

16. Bir bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

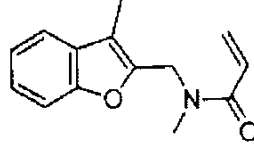


burada:

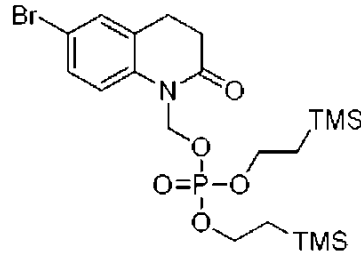
Pg, $-C_{1-6}$ alkil-Si(R₅)₃tür; ve

her bir meydana gelme için R₅, C₁₋₆alkildir, burada Pg, tercihen $-(CH_2)_2-Si(CH_3)_3$ tür ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklik, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir.

17. İstem 16'ya göre formül II ile temsil edilen bileşigin hazırlanması yönelik bir yöntem olup, aşağıdakileri içermektedir:
bir bileşigin



aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik ile:

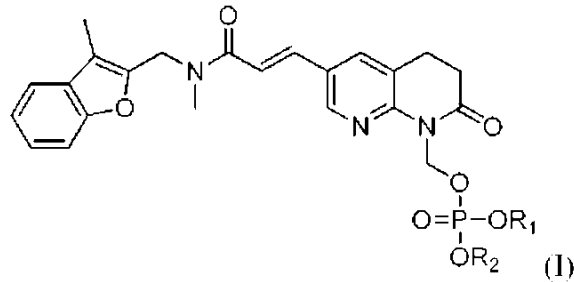


5

istem 16'ya göre bileşiğin hazırlanması için uygun koşullar altında temas ettirilmesi.

18. Aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşiğin hazırlanması için yönelik bir yöntem:

10



burada,

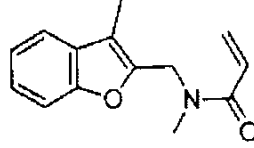
15

R_1 ve R_2 'nin her biri; hidrojen, bir alkali metal, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, ve $NH^+-(R_3)_3$ 'ten oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir, veya birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir;

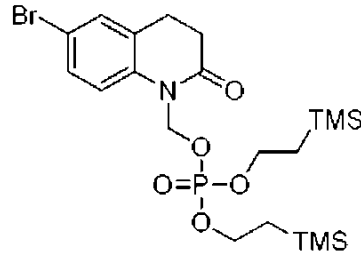
R_3 ; C_{1-6} alkil-, hidroksi C_{1-6} alkil-, fenil ve benzilden oluşan gruptan her bir meydana gelme için bağlanarak seçilmektedir,

20

ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil



aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik ile:

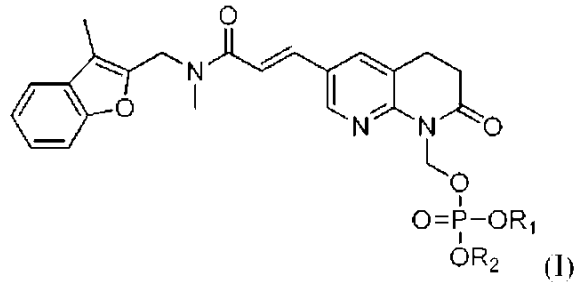


5

istem 16'ya göre bileşiğin hazırlanması için uygun koşullar altında temas ettirilmesi.

18. Aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşiğin hazırlanması için yönelik bir yöntem:

10



burada,

15

R_1 ve R_2 'nin her biri; hidrojen, bir alkali metal, NH_4^+ , $NH_3^+-(R_3)$, $NH_2^+-(R_3)_2$, ve $NH^+-(R_3)_3$ 'ten oluşan gruptan bağlanarak seçilmektedir, veya birlikte ele alındığında R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir;

R_3 ; C_{1-6} alkil-, hidroksi C_{1-6} alkil-, fenil ve benzilden oluşan gruptan her bir meydana gelme için bağlanarak seçilmektedir,

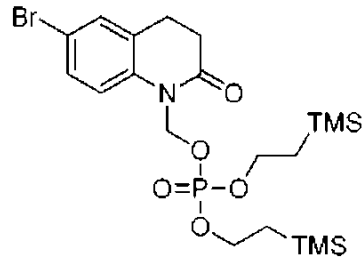
20

ve burada alkil terimi, hidrokarbon omurgasında bir veya daha fazla karbonu üzerinde bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçaları kapsamaktadır burada bu tür ikameler; bir hidroksil, bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil dahil

olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir;

söz konusu yöntem, bir Bronsted asidinin, tercihen trifloroasetik asidin ve İstem 13 veya 17'ye göre hazırlanan formül II'ye ait bir bileşiğin temas ettirilmesini içermektedir.

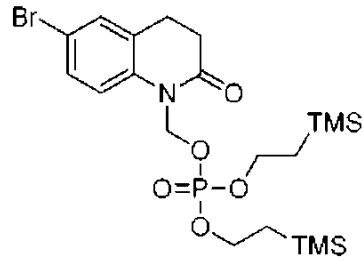
10 **19.** Bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



olmak üzere bir karbonil, bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat dahil olmak üzere bir tiyokarbonil, bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklil, bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçadan oluşan gruptan seçilmektedir;

söz konusu yöntem, bir Bronsted asidinin, tercihen trifloroasetik asidin ve İstem 13 veya 17'ye göre hazırlanan formül II'ye ait bir bileşiğin temas ettirilmesini içermektedir.

10 **19.** Bileşik olup, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



TARİFNAME

(E)-N-METİL-N-((3-METİLBENZOFURAN-2-İL)METİL)-3-(7-OKSO-5,6,7,8-TETRAHİDRO-1,8-NAFTİRİDİN-3-İL)AKRİLAMİDİN ÖN İLAÇ TÜREVLERİ

5

İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 19 Haziran 2012'de dosyalanan, 61/661,559 Numaralı Amerika Birleşik Devletleri Geçici Patent Başvurunun rüçhan hakkını talep etmektedir.

10

ÖNCEKİ TEKNİK

Bakterilerden kaynaklanan veya bunlara ilişkin enfeksiyonlar, dünya çapındaki insan hastalıklarının bir temel nedenidir. Ne yazık ki standart antibakteriyellere direnç son on yılda, özellikle *Staphylococcus aureus*'a ilişkin olarak çarpıcı biçimde artmıştır. Örneğin bu tür dirençli *S. aureus*, metisilin, vankomisin, linezolid ve pek çok farklı antibiyotik sınıfına dirençli MRSA'yı veya penisilin, sefalosporin, karbapenem, kinolon ve florokinolon, makrolid, vb. dahil olmak üzere en çok bilinen antibakteriyellere bakteriyel direnç yetirdiği gösterilen yeni keşfedilmiş New Delhi metalo-beta-laktamaz-1 (NDM-1) tipi direnci kapsamaktadır. Bu nedenle, bakteriyel hedeflere karşı şlev gösteren yeni ajanlara yönelik acil, karşılanmamış tıbbi bir ihtiyaç mevcuttur..

Geçtiğimiz yıllarda, bakteriyel yağ asidi sentezine dahil edilen bir bakteriyel hedef olan FabI inhibitörleri geliştirilmiştir ve pek çoğu, çok umut verici bir FabI inhibitörü, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,8,-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid dahil olmak üzere insanlardaki potansiyelleri ve tolere edilebilirlikleri açısından umut vaat etmiştir. Ancak bu bileşiğin, kabul edilebilir oral ve parenteral (örn., intravenöz veya subkutanöz) formülasyonlar halinde formüle edilmesinin zor veya uygulanmaz olduğu bulunmuştur ve çözünmezlik, zayıf çözelti kararlılığı ve oral biyoyararlanımını işaretlemiştir. On yıldır veya daha uzun süredir, uygulama üzerine FabI'nin önemli inhibisyonunu alfabyan alternatif bir bileşiği tasarlamak ve sentezlemek için çok fazla çaba sarf edilmiştir ancak nihayetinde pratik oral ve parenteral formülasyonlara imkan tanıyan fiziksel ve kimyasal özellikleri geliştirmiştir. Bu tür çabalar, örneğin WO 2008/098374 A1 numaralı patent dokümanında açıklanmaktadır. Şimdiye kadar bu tür hiçbir bileşiğin, oral ve/veya bir parenteral uygulama için gerekli olan ve pratik ve yaygın biçimde kullanılan steril formülasyon imalat yöntemleri kullanılarak bir oral

TARİFNAME

(E)-N-METİL-N-((3-METİLBENZOFURAN-2-İL)METİL)-3-(7-OKSO-5,6,7,8-TETRAHİDRO-1,8-NAFTİRİDİN-3-İL)AKRİLAMİDİN ÖN İLAÇ TÜREVLERİ

5

İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 19 Haziran 2012'de dosyalanan, 61/661,559 Numaralı Amerika Birleşik Devletleri Geçici Patent Başvurunun rüçhan hakkını talep etmektedir.

10

ÖNCEKİ TEKNİK

Bakterilerden kaynaklanan veya bunlara ilişkin enfeksiyonlar, dünya çapındaki insan hastalıklarının bir temel nedenidir. Ne yazık ki standart antibakteriyellere direnç son on yılda, özellikle *Staphylococcus aureus*'a ilişkin olarak çarpıcı biçimde artmıştır. Örneğin bu tür dirençli *S. aureus*, metisilin, vankomisin, linezolid ve pek çok farklı antibiyotik sınıfına dirençli MRSA'yı veya penisilin, sefalosporin, karbapenem, kinolon ve florokinolon, makrolid, vb. dahil olmak üzere en çok bilinen antibakteriyellere bakteriyel direnç yetirdiği gösterilen yeni keşfedilmiş New Delhi metalo-beta-laktamaz-1 (NDM-1) tipi direnci kapsamaktadır. Bu nedenle, bakteriyel hedeflere karşı şlev gösteren yeni ajanlara yönelik acil, karşılanmamış tıbbi bir ihtiyaç mevcuttur..

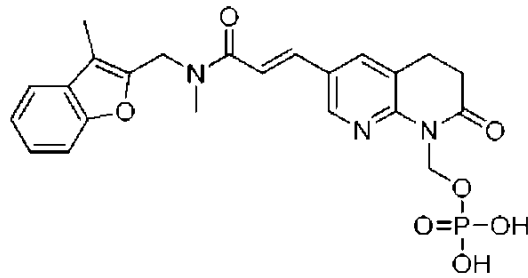
Geçtiğimiz yıllarda, bakteriyel yağ asidi sentezine dahil edilen bir bakteriyel hedef olan FabI inhibitörleri geliştirilmiştir ve pek çoğu, çok umut verici bir FabI inhibitörü, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,8,-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid dahil olmak üzere insanlardaki potansiyelleri ve tolere edilebilirlikleri açısından umut vaat etmiştir. Ancak bu bileşiğin, kabul edilebilir oral ve parenteral (örn., intravenöz veya subkutanöz) formülasyonlar halinde formüle edilmesinin zor veya uygulanmaz olduğu bulunmuştur ve çözünmezlik, zayıf çözelti kararlılığı ve oral biyoyararlanımını işaretlemiştir. On yıldır veya daha uzun süredir, uygulama üzerine FabI'nin önemli inhibisyonunu alkolüyan alternatif bir bileşiği tasarlamak ve sentezlemek için çok fazla çaba sarf edilmiştir ancak nihayetinde pratik oral ve parenteral formülasyonlara imkan tanıyan fiziksel ve kimyasal özellikleri geliştirmiştir. Bu tür çabalar, örneğin WO 2008/098374 A1 numaralı patent dokümanında açıklanmaktadır. Şimdiye kadar bu tür hiçbir bileşiğin, oral ve/veya bir parenteral uygulama için gerekli olan ve pratik ve yaygın biçimde kullanılan steril formülasyon imalat yöntemleri kullanılarak bir oral

ve/veya intravenöz veya intramüsküler ilaç ürünü halinde formüle edilebilen mükemmel oral biyoyararlanım ile birlikte, sulu çözeltilerde, katı halde yeterli kararlılığa sahip olduğu tanınmamıştır

5 KISA AÇIKLAMA

Mevcut tarifname, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid aktif bileşiğinin (bileşik IV) spesifik ön ilaçlar, bakteriyel yağ asidi metabolizmasında bir kuvvetli inhibitörü (FabI'nin inhibisyonu ile) ile ilgilidir. Açılanan ön ilaç bileşikleri, oral, intravenöz ve/veya intramüsküler yollar ile uygulanabilmektedir ve uygulandığında aktif bileşiği serbest bırakmak için bir veya daha fazla aşamada *in vivo* bir biyodönüşümden geçmektedir. Açılanan ön ilaçlar, katı halde yüksek derecede kararlıdır, öte yandan ayrıca yüksek sulu çözünürlük ve biyoyararlanım özelliklerine sahiptir. Örneğin bir veya daha fazla açılanan bileşiğin ayrıca, gama radyasyonu ile sterilizasyon için yüksek derecede kararlı olduğu ve dolayısıyla bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan hastaların tedavisinde kullanıma yönelik bir steril formülasyonun üretimi için çok uygun olduğu bulunmuştur.

Burada örneğin, aşağıdaki ile temsil edilen bileşikler sağlanmaktadır



ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

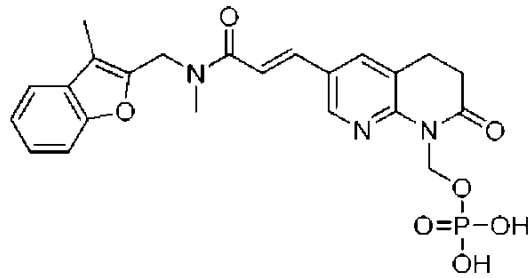
Örneğin, burada aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik sağlanmaktadır

ve/veya intravenöz veya intramüsküler ilaç ürünü halinde formüle edilebilen mükemmel oral biyoyararlanım ile birlikte, sulu çözeltilerde, katı halde yeterli kararlılığa sahip olduğu tanınmamıştır

5 KISA AÇIKLAMA

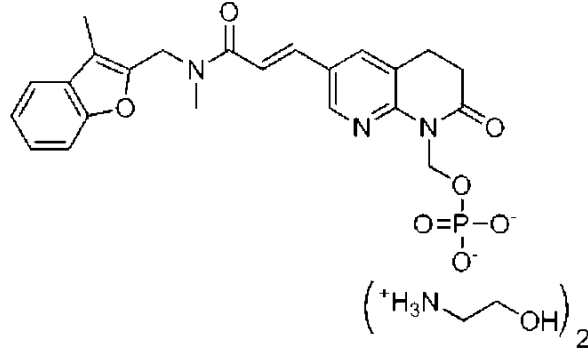
Mevcut tarifname, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid aktif bileşiğinin (bileşik IV) spesifik ön ilaçlar, bakteriyel yağ asidi metabolizmasında bir kuvvetli inhibitörü (FabI'nin inhibisyonu ile) ile ilgilidir. Açılanan ön ilaç bileşikleri, oral, intravenöz ve/veya intramüsküler yollar ile uygulanabilmektedir ve uygulandığında aktif bileşiği serbest bırakmak için bir veya daha fazla aşamada *in vivo* bir biyodönüşümden geçmektedir. Açılanan ön ilaçlar, katı halde yüksek derecede kararlıdır, öte yandan ayrıca yüksek sulu çözünürlük ve biyoyararlanım özelliklerine sahiptir. Örneğin bir veya daha fazla açılanan bileşiğin ayrıca, gama radyasyonu ile sterilizasyon için yüksek derecede kararlı olduğu ve dolayısıyla bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan hastaların tedavisinde kullanıma yönelik bir steril formülasyonun üretimi için çok uygun olduğu bulunmuştur.

Burada örneğin, aşağıdaki ile temsil edilen bileşikler sağlanmaktadır



ve bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları

Örneğin, burada aşağıdaki ile temsil edilen bir bileşik sağlanmaktadır



hem kristalin formda 25°C derecede kararlıdır hem de oda sıcaklığında (örn., 25°C) sulu çözeltilerde çok çözünürdür.

5

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, erkek köpeklerde ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg'lık bir doz seviyesinde açılanan bileşiklerin ortalama plazma zaman-konsantrasyon profillerini göstermektedir.

10

Şekil 2, intravenöz infüzyon aracılığıyla uygulamanın ardından köpeklerde açılanan bileşiklerin karşılaştırmalı farmakokinetiklerini göstermektedir.

Şekil 3, A) köpek ve B) sıçanda açılanan bileşiklerin oral doz seviyeleri ile maruziyetin (AUC) korelasyonunu göstermektedir.

15

Şekiller 4-7, çeşitli açılanan bileşiklerin XRPD spektrumlarını göstermektedir.

AYRINTILI AÇIKLAMA

20

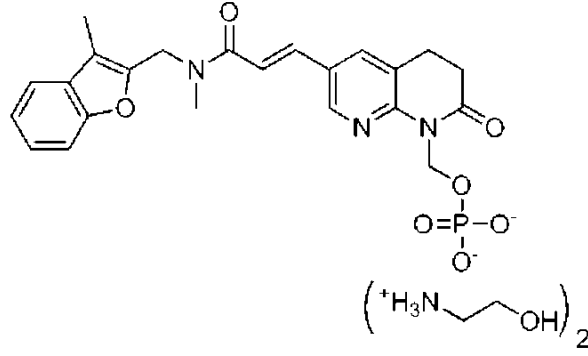
Giriş

Tarifname genellikle, kışın örn., yaklaşık 4 ve yaklaşık 8 arasında bir pH gibi kabul edilebilir bir pH'ta, örn., yaklaşık 6 veya yaklaşık 7 oranında bir pH'ta oda sıcaklığında örn., suda ve/veya diğer çözücülerde çözünür ve kararlı olan bileşiklerle ilgilidir.

25

Tanımlar

Uygunluk amacıyla, mevcut buluş daha fazla açıklanmadan önce, tarifnamede kullanılan



hem kristalin formda şaşık derecede kararlı hem de oda sıcaklığında (örn., 25°C) sulu çözeltilerde çok çözünürdür.

5

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, erkek köpeklerde ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg'lık bir doz seviyesinde açılanan bileşiklerin ortalama plazma zaman-konsantrasyon profillerini göstermektedir.

10

Şekil 2, intravenöz infüzyon aracılığıyla uygulanan ardından köpeklerde açılanan bileşiklerin karşılaştırmalı farmakokinetiklerini göstermektedir.

Şekil 3, A) köpek ve B) sıçanda açılanan bileşiklerin oral doz seviyeleri ile maruziyetin (AUC) korelasyonunu göstermektedir.

15

Şekiller 4-7, çeşitli açılanan bileşiklerin XRPD spektrumlarını göstermektedir.

AYRINTILI AÇIKLAMA

20

Giriş

Tarifname genellikle, kışın örn., yaklaşık 4 ve yaklaşık 8 arasında bir pH gibi kabul edilebilir bir pH'ta, örn., yaklaşık 6 veya yaklaşık 7 oranında bir pH'ta oda sıcaklığında örn., suda ve/veya diğer çözücülerde çözünür ve kararlı olan bileşiklerle ilgilidir.

25

Tanımlar

Uygunluk amacıyla, mevcut buluş daha fazla açıklanmadan önce, tarifnamede kullanılan

belirli terimler, örnekler ve ekli istemler burada toplanmaktadır. Bu tanımlar, tarifnamenin geri kalan gözü önünde bulundurulur ve teknikte uzman bir kişi tarafından anlaşılmalıdır. Aksi belirtilmediği takdirde burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler, teknikte uzman bir kişi tarafından yaygın şekilde anlaşılabilir ve aynı anlama sahiptir.

5

“Bir” ve “tek” zarfları burada zarfın dil bilimsel amacından biri veya birden fazlasına (yani en az bir) atıfta bulunması için kullanılmaktadır. Örneğin “bir eleman”, bir eleman veya birden fazla elemanı ifade etmektedir.

10 “Kapsayan” terimi, “kapsayan ancak bunlarla sınırlı olmayan” ifade etmektedir. “Kapsayan” ve “kapsayan ancak bunlarla sınırlı olmayan” birbirinin yerine kullanılmaktadır.

“FabI” terimi teknikte kabul edilmektedir ve bakteriyel yağ asidi biyosentezinin her bir döngüsüne dahil edilen dört reaksiyonun nihai adımı olan bir enoil-asil taşıyıcı protein (ACP) redüktaz işlevi gösterdiğine inanılan bakteriyel enzime atıfta bulunmaktadır. Bu enzimin, bakteriler ve bitkilerde geniş çapta dağıtıldığına inanılmaktadır.

“Enzim inhibitör” terimi, bir enzimin, ilgili biyokimyasal rollerini etkili bir şekilde gerçekleştirmesini engelleyen herhangi bir bileşiğe atıfta bulunmaktadır. Bu nedenle bir “FabI inhibitör”, FabI’nin biyokimyasal rolünü gerçekleştirmesini inhibe eden herhangi bir bileşiktir. Bu tür herhangi bir bileşik ile enzim inhibisyonu miktarı çeşitlilik gösterecektir ve burada ve başka yerlerde açıklanmaktadır.

“Antibiyotik ajan” veya “antibakteriyel ajan” terimi, bundan kaynaklanan ve/veya burada açıklanan koşullar, hastalık veya komplikasyonlar dahil olmak üzere herhangi bir bakteriyel bozukluk veya bunun herhangi bir komplikasyonunun şiddetinin tedavisi, önlenmesi veya aksi takdirde indirgenmesine yararlı olan herhangi bir ilaç ifade etmektedir. Antibiyotik ajanlar, örneğin sefalosporinler, kinolonlar ve florokinolonlar, penisilinler ve beta laktamaz inhibitörler, karbapenemler, monobaktamlar, makrolidler ve linkozamidler, glikopeptitler, rifampin, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, aminoglikozidler, streptograminler, sülfonamidler ve benzerini kapsamaktadır. Bir süje bileşiminin bir kısmı olabilen antibiyotik veya antibakteriyel ajanların diğer genel kategorileri, antibiyotikler olarak teknikte uzman kişiler tarafından bilinen ve şu şekilde nitelenen (tıbbi işaretleri olan terimlerle tanımlanan): resmi Birleşik Devletler Farmakopisi veya resmi Ulusal Formülari de tanımlanan “ilaç ürünleri” (veya bunun herhangi bir ilave maddesi); bu terimler, Birleşik Devletler Kanunu’nun Başlık 21’inde

belirli terimler, örnekler ve ekli istemler burada toplanmaktadır. Bu tanımlar, tarifnamenin geri kalan gözü önünde bulundurulur ve teknikte uzman bir kişi tarafından anlaşılmalıdır. Aksi belirtilmediği takdirde burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler, teknikte uzman bir kişi tarafından yaygın şekilde anlaşılabilir ve aynı anlama sahiptir.

5

“Bir” ve “tek” zarfları burada zarfın dil bilimsel amacından biri veya birden fazlasına (yani en az bir) atıfta bulunması için kullanılmaktadır. Örneğin “bir eleman”, bir eleman veya birden fazla elemanı ifade etmektedir.

10 “Kapsayan” terimi, “kapsayan ancak bunlarla sınırlı olmayan” ifade etmektedir. “Kapsayan” ve “kapsayan ancak bunlarla sınırlı olmayan” birbirinin yerine kullanılmaktadır.

“FabI” terimi teknikte kabul edilmektedir ve bakteriyel yağ asidi biyosentezinin her bir döngüsüne dahil edilen dört reaksiyonun nihai adımı olan bir enoil-asil taşıyıcı protein (ACP) redüktaz işlevi gösterdiğine inanılan bakteriyel enzime atıfta bulunmaktadır. Bu enzimin, bakteriler ve bitkilerde geniş çapta dağıtıldığına inanılmaktadır.

“Enzim inhibitör” terimi, bir enzimin, ilgili biyokimyasal rollerini etkili bir şekilde gerçekleştirmesini engelleyen herhangi bir bileşiğe atıfta bulunmaktadır. Bu nedenle bir “FabI inhibitör”, FabI’nin biyokimyasal rolünü gerçekleştirmesini inhibe eden herhangi bir bileşiktir. Bu tür herhangi bir bileşik ile enzim inhibisyonu miktarı çeşitlilik gösterecektir ve burada ve başka yerlerde açıklanmaktadır.

“Antibiyotik ajan” veya “antibakteriyel ajan” terimi, bundan kaynaklanan ve/veya burada açıklanan koşullar, hastalık veya komplikasyonlar dahil olmak üzere herhangi bir bakteriyel bozukluk veya bunun herhangi bir komplikasyonunun şiddetinin tedavisi, önlenmesi veya aksi takdirde indirgenmesine yararlı olan herhangi bir ilaç ifade etmektedir. Antibiyotik ajanlar, örneğin sefalosporinler, kinolonlar ve florokinolonlar, penisilinler ve beta laktamaz inhibitörler, karbapenemler, monobaktamlar, makrolidler ve linkozamidler, glikopeptitler, rifampin, oksazolidinonlar, tetrasiklinler, aminoglikozidler, streptograminler, sülfonamidler ve benzerini kapsamaktadır. Bir süje bileşiminin bir kısmı olabilen antibiyotik veya antibakteriyel ajanların diğer genel kategorileri, antibiyotikler olarak teknikte uzman kişiler tarafından bilinen ve şu şekilde nitelenen (tıbbi işaretleri olan terimlerle tanımlanan): resmi Birleşik Devletler Farmakopisi veya resmi Ulusal Formüllerinde tanımlanan “ilaç ürünleri” (veya bunun herhangi bir ilave maddesi); bu terimler, Birleşik Devletler Kanunu’nun Başlık 21’inde

kullanıldığı üzere A.B.D.'in FDA'sı ile onaylanan "yeni ilaç" ve "yeni hayvan ilacı" A.B.D.'de veya yurt dışında bir hükümet biriminin onayladığı her hangi bir ilaç ("onaylı ilaç"); 21 U.S.C. §355(a) ile uyumlu olmasının amacıyla düzenleyici onay elde etmesi için gerekli olan herhangi bir ilaç ("düzenleyici onaylı ilaç"); 21 U.S.C. §379(g) kapsamında bir insan ilaç uygulaması olan veya buna tabi tutulan herhangi bir ajan ("insan ilacı") kapsamaktadır (Bu tanıma yönelik yasal kanuna yapılan tüm referanslar, bu başvurunun rüçhan hakkına talep ettiği geçici başvurunun orijinal dosyalanma tarihinden itibaren bu tür kanuna atıfta bulunmaktadır). Diğer antibiyotik veya antibakteriyel ajanlar burada açıklanmaktadır ve teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir. Belirli yapılarında "antibiyotik ajan" terimi, bir FabI inhibitörü olan bir ajanı kapsamamaktadır böylelikle belirli örneklerde mevcut buluşun kombinasyonları bir FabI inhibitörü olan bir ajan ve olmayan bir başka ajanı kapsayacaktır

Burada kullanıldığı üzere "hastalık" terimi, bir organizma tarafından enfeksiyondan kaynaklanan veya buna ilişkin herhangi bir hastalığa atıfta bulunmaktadır

Burada kullanıldığı üzere "bakteriyel hastalık" terimi, bakteriler tarafından enfeksiyondan kaynaklanan veya buna ilişkin herhangi bir hastalığa atıfta bulunmaktadır

"Yöndeş" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir çift bağ etrafındaki iki atom veya grupların düzenlenmesine atıfta bulunmaktadır böylelikle atomlar veya gruplar, çift bağ aynı tarafından Yöndeş konfigürasyonlar, sıklıkla (Z) konfigürasyonlar olarak etiketlenmektedir.

X-ışın toz kırınım modellerini açıklaması için kullanıldığında "büyük ölçüde aynı" terimi, tepelerin ± 0.2 2 θ oranında bir standart sapma dahilinde olduğu modelleri kapsadığını ifade etmektedir.

"Trans" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir çift bağ etrafındaki iki atom veya grupların düzenlenmesine atıfta bulunmaktadır böylelikle atomlar veya gruplar, bir çift bağ karşı taraflarında Trans konfigürasyonlar, sıklıkla (E) konfigürasyonlar olarak etiketlenmektedir.

"Terapötik ajan" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir süjude lokal olarak veya sistemik olarak işlev gösteren biyolojik olarak, fizyolojik olarak veya farmakolojik olarak aktif bir madde olan herhangi bir kimyasal parçaya atıfta bulunmaktadır Ayrıca "ilaçlar" olarak atıfta bulunan, terapötik ajanların örnekleri, Merck İndeksi, Hekimler Masası Referansı ve

kullanıldığı üzere A.B.D.'in FDA'sı ile onaylanan "yeni ilaç" ve "yeni hayvan ilacı" A.B.D.'de veya yurt dışında bir hükümet biriminin onayladığı her hangi bir ilaç ("onaylı ilaç"); 21 U.S.C. §355(a) ile uyumlu olmasının amacıyla düzenleyici onay elde etmesi için gerekli olan herhangi bir ilaç ("düzenleyici onaylı ilaç"); 21 U.S.C. §379(g) kapsamında bir insan ilaç uygulaması olan veya buna tabi tutulan herhangi bir ajan ("insan ilacı") kapsamaktadır (Bu tanıma yönelik yasal kanuna yapılan tüm referanslar, bu başvurunun rüçhan hakkını talep ettiği geçici başvurunun orijinal dosyalanma tarihinden itibaren bu tür kanuna atıfta bulunmaktadır). Diğer antibiyotik veya antibakteriyel ajanlar burada açıklanmaktadır ve teknikte uzman kişiler tarafından bilinmektedir. Belirli yapılarında "antibiyotik ajan" terimi, bir FabI inhibitörü olan bir ajanı kapsamamaktadır böylelikle belirli örneklerde mevcut buluşun kombinasyonları bir FabI inhibitörü olan bir ajan ve olmayan bir başka ajanı kapsayacaktır

Burada kullanıldığı üzere "hastalık" terimi, bir organizma tarafından enfeksiyondan kaynaklanan veya buna ilişkin herhangi bir hastalığa atıfta bulunmaktadır

Burada kullanıldığı üzere "bakteriyel hastalık" terimi, bakteriler tarafından enfeksiyondan kaynaklanan veya buna ilişkin herhangi bir hastalığa atıfta bulunmaktadır

"Yöndeş" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir çift bağ etrafındaki iki atom veya grupların düzenlemesine atıfta bulunmaktadır böylelikle atomlar veya gruplar, çift bağ aynı tarafından Yöndeş konfigürasyonlar, sıklıkla (Z) konfigürasyonlar olarak etiketlenmektedir.

X-ışın toz kırınım modellerini açıklaması için kullanıldığında "büyük ölçüde aynı" terimi, tepelerin ± 0.2 2 θ oranında bir standart sapma dahilinde olduğu modelleri kapsadığını ifade etmektedir.

"Trans" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir çift bağ etrafındaki iki atom veya grupların düzenlemesine atıfta bulunmaktadır böylelikle atomlar veya gruplar, bir çift bağ karşı taraflardadır Trans konfigürasyonlar, sıklıkla (E) konfigürasyonlar olarak etiketlenmektedir.

"Terapötik ajan" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir süjude lokal olarak veya sistemik olarak işlev gösteren biyolojik olarak, fizyolojik olarak veya farmakolojik olarak aktif bir madde olan herhangi bir kimyasal parçaya atıfta bulunmaktadır Ayrıca "ilaçlar" olarak atıfta bulunan, terapötik ajanların örnekleri, Merck İndeksi, Hekimler Masası Referansı ve

Terapötiklerin Farmakolojik Temeli gibi iyi bilinen literatür referanslarında açıklanmaktadır ve sınırlama olmaksızın ilaçlar, vitaminleri; mineral takviyeleri; bir hastalığın veya rahatsızlığın tedavisi, önlenmesi, tanımlanması, iyileştirilmesi veya hafifletilmesi için kullanılan maddeler; vücudun yapısı veya fonksiyonunu etkileyen maddeler; veya biyolojik olarak aktif veya bir fizyolojik ortama yerleştirildikten sonra daha aktif hale gelen ön ilaçlar kapsamaktadır. Antibiyotik ve antibakteriyel ajanlar ve Fab I inhibitörleri, terapötik ajanların örnekleridir.

“Terapötik etki” terimi, teknikte kabul edilmektedir ve insanlarda, özellikle memelilerde ve daha özellikle insanlarda bir farmakolojik olarak aktif maddeden kaynaklanan bir lokal veya sistemik etkiye atıfta bulunmaktadır. Bu nedenle terim, hastalığın tanımlanması, iyileştirilmesi, hafifletilmesi, tedavisi veya önlenmesine veya arzu edilen fiziksel veya zihinsel gelişimin ve/veya bir hayvan veya insandaki durumların geliştirilmesinde kullanılan amaçlanan herhangi bir maddeyi ifade etmektedir. “Terapötik olarak etkili miktar” ifadesi, herhangi bir tedaviye uygulanabilen makul bir yarar/risk oranında birtakım arzu edilen lokal veya sistemik etkiler üreten bu tür bir maddenin miktarını ifade etmektedir. Bu tür maddenin terapötik olarak etkili miktarı teknikte orta derecede uzman bir kişi tarafından kolaylıkla belirlenebilen tedavi edilmekte olan süje ve hastalığın durumu, süjenin kilosu ve yaş, hastalığın durumunun şiddeti, uygulama şekli ve benzerine bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Örneğin mevcut buluşun belirli bileşimleri, bu tür tedaviye uygulanabilen makul bir yarar/risk oranında a üretmesi için yeterli bir miktarda uygulanabilmektedir.

“Kiral” terimi, teknikte kabul edilmektedir ve ayna görüntüsü partnerinin üst üste konulmama özelliğine sahip olan moleküllere atıfta bulunmaktadır. Öte yandan “akiral” terimi, ayna görüntüsü partnerinde üst üste konulabilen moleküllere atıfta bulunmaktadır. Bir “prokiral molekül”, belirli bir proseste bir kiral molekülüne dönüştürülme potansiyeline sahip bir moleküldür.

Tariffnamenin bileşikleri, bir veya daha fazla kiral merkez ve/veya çift bağ barındırabilmektedir ve dolayısıyla geometrik izomerler, enantiyomerler veya diastereomerler olarak mevcuttur. Enantiyomer ve diastereomerler, stereojenik karbon atomu etrafında ikamelerin konfigürasyonuna bağlı olarak “(+)”, “(-)”, “R” veya “S,” sembolleri ile tasarlanabilmektedir ancak teknikte uzman kişi, bir yapı, bir veya daha fazla kiral merkezi dolaylı olarak gösterebildiğini kabul edecektir. Enantiyomerler veya diastereomerlerin karışımları, terimler dizisinde “(±)” olarak tasarlanabilmektedir ancak teknikte uzman bir kişi, bir yapı, bir kiral merkezi dolaylı olarak gösterebildiğini kabul edecektir. Bir karbon-karbon

Terapötiklerin Farmakolojik Temeli gibi iyi bilinen literatür referanslarında açıklanmaktadır ve sınırlama olmaksızın ilaçlar, vitaminleri; mineral takviyeleri; bir hastalığın veya rahatsızlığın tedavisi, önlenmesi, tanımlanması, iyileştirilmesi veya hafifletilmesi için kullanılan maddeler; vücudun yapısı veya fonksiyonunu etkileyen maddeler; veya biyolojik olarak aktif veya bir fizyolojik ortama yerleştirildikten sonra daha aktif hale gelen ön ilaçlar kapsamaktadır. Antibiyotik ve antibakteriyel ajanlar ve Fab I inhibitörleri, terapötik ajanların örnekleridir.

“Terapötik etki” terimi, teknikte kabul edilmektedir ve insanlarda, özellikle memelilerde ve daha özellikle insanlarda bir farmakolojik olarak aktif maddeden kaynaklanan bir lokal veya sistemik etkiye atıfta bulunmaktadır. Bu nedenle terim, hastalığın tanımlanması, iyileştirilmesi, hafifletilmesi, tedavisi veya önlenmesine veya arzu edilen fiziksel veya zihinsel gelişimin ve/veya bir hayvan veya insandaki durumların geliştirilmesinde kullanılan amaçlanan herhangi bir maddeyi ifade etmektedir. “Terapötik olarak etkili miktar” ifadesi, herhangi bir tedaviye uygulanabilen makul bir yarar/risk oranında birtakım arzu edilen lokal veya sistemik etkiler üreten bu tür bir maddenin miktarını ifade etmektedir. Bu tür maddenin terapötik olarak etkili miktarı teknikte orta derecede uzman bir kişi tarafından kolaylıkla belirlenebilen tedavi edilmekte olan süje ve hastalığın durumu, süjenin kilosu ve yaş, hastalığın durumunun şiddeti, uygulama şekli ve benzerine bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Örneğin mevcut buluşun belirli bileşimleri, bu tür tedaviye uygulanabilen makul bir yarar/risk oranında a üretmesi için yeterli bir miktarda uygulanabilmektedir.

“Kiral” terimi, teknikte kabul edilmektedir ve ayna görüntüsü partnerinin üst üste konulmama özelliğine sahip olan moleküllere atıfta bulunmaktadır. Öte yandan “akiral” terimi, ayna görüntüsü partnerinde üst üste konulabilen moleküllere atıfta bulunmaktadır. Bir “prokiral molekül”, belirli bir proseste bir kiral molekülüne dönüştürülme potansiyeline sahip bir moleküldür.

Tariffnamenin bileşikleri, bir veya daha fazla kiral merkez ve/veya çift bağla barındırabilmektedir ve dolayısıyla geometrik izomerler, enantiyomerler veya diastereomerler olarak mevcuttur. Enantiyomer ve diastereomerler, stereojenik karbon atomu etrafında ikamelerin konfigürasyonuna bağlı olarak “(+)”, “(-)”, “R” veya “S,” sembolleri ile tasarlanabilmektedir ancak teknikte uzman kişi, bir yapıda, bir veya daha fazla kiral merkezi dolaylı olarak gösterebildiğini kabul edecektir. Enantiyomerler veya diastereomerlerin karışımları, terimler dizisinde “(±)” olarak tasarlanabilmektedir ancak teknikte uzman bir kişi, bir yapıda, bir kiral merkezi dolaylı olarak gösterebildiğini kabul edecektir. Bir karbon-karbon

çift bağları etrafındaki ikamelerin düzenlemesi veya bir sikloalkil veya heterosiklik halkanın etrafındaki ikamelerin düzenlemesinden kaynaklanan geometrik izomerler, ayrıca mevcut buluşun bileşiklerinde mevcut olabilmektedir. Sembol --- , burada açıldığında üzere bir tekli, çift veya üçlü bağ olabilen bir bağ göstermektedir. Bir karbon-karbon çift bağının etrafındaki ikameler, "Z" veya "E" konfigürasyonu biçiminde gösterilmektedir, burada "Z" veya "E" terimleri, IUPAC standartlarına göre kullanılmaktadır. Aksi belirtilmediği takdirde, çift bağları gösteren yapılar, hem "E" hem de "Z" izomerlerini kapsamaktadır. Bir karbon-karbon çift bağının etrafındaki ikamelere, alternatif olarak "yöndeş" veya "trans" olarak atılabilir bulunulabilmektedir, burada "yöndeş", çift bağın aynı tarafındaki ikameleri temsil etmektedir ve "trans", çift bağın karşı taraflarındaki ikameleri temsil etmektedir. Bir karbosiklik halkanın etrafındaki ikamelerin düzenlemesi, ayrıca "yöndeş" veya "trans" olarak tasarlanabilmektedir. "Yöndeş" terimi, halka düzleminin aynı tarafındaki ikameleri temsil etmektedir ve "trans" terimi, halka düzleminin karşı taraflarındaki ikameleri temsil etmektedir. İkamelerin, halka düzleminin hem aynı hem de karşı taraflarında bulunduğu bileşiklerin karşılarında "yöndeş/trans" veya "Z/E" olarak tasarlanmaktadır

Burada kullanılması durumunda "stereoizomerler" terimi, tüm geometrik izomerler, enantiyomerler veya diastereomerlerden oluşmaktadır. Mevcut buluş, bu bileşikler ve bunların karşılarında çeşitli stereoizomerlerini kapsamaktadır. Konformasyonel izomerler ve açılanan bileşiklerin rotamerleri, ayrıca tasarlanmaktadır

Mevcut buluşun bileşiklerine ait bireysel enantiyomerler ve diastereomerler, asimetric veya stereojenik merkezleri barındıran ticari olarak mevcut başlama malzemelerinden veya teknikte orta derecede uzman kişiler tarafından iyi bilinen çözünürlük yöntemleri ile izlenen rasemik karışımların preparasyonu ile sentetik olarak hazırlanabilmektedir. Bu çözünürlük yöntemleri, (1) enantiyomerlerin bir karışımın bir kiral yardımcı maddeye tutturulması, yeniden kristalleştirme veya kromatografi ile diastereomerlerin ortaya çıkan karışımın ayrılması ve yardımcı maddeden optik olarak saf ürünün serbest bırakılması, (2) optik olarak aktif bir çözünen ajan kullanılarak tuz oluşumu, (3) kiral silika kromatografik kolonlarda optik enantiyomerlerin karışımın doğrudan ayrılması veya (4), stereoseçici kimyasal veya enzimatik reaktifler kullanılarak kinetik çözünürlük ile örneklenmektedir. Rasemik karışımlar ayrıca, kiral-faz gaz kromatografisi gibi iyi bilinen yöntemler ile bileşen enantiyomerlerine çözümlenebilmektedir veya bir kiral çözücüde bileşeni kristalleştirebilmektedir. Stereoseçici sentez, bir tekli reaktantın, yeni bir stereomerkezin oluşumu esnasında veya önceden mevcut olan bir stereomerkezin dönüşümü esnasında stereoizomerlerin eşit olmayan karışımını

çift bağları etrafındaki ikamelerin düzenlemesi veya bir sikloalkil veya heterosiklik halkanın etrafındaki ikamelerin düzenlemesinden kaynaklanan geometrik izomerler, ayrıca mevcut buluşun bileşiklerinde mevcut olabilmektedir. Sembol --- , burada açıldığında üzere bir tekli, çift veya üçlü bağ olabilen bir bağ göstermektedir. Bir karbon-karbon çift bağının etrafındaki ikameler, "Z" veya "E" konfigürasyonu biçiminde gösterilmektedir, burada "Z" veya "E" terimleri, IUPAC standartlarına göre kullanılmaktadır. Aksi belirtilmediği takdirde, çift bağları gösteren yapılar, hem "E" hem de "Z" izomerlerini kapsamaktadır. Bir karbon-karbon çift bağının etrafındaki ikamelere, alternatif olarak "yöndeş" veya "trans" olarak atılabilir bulunulabilmektedir, burada "yöndeş", çift bağın aynı tarafındaki ikameleri temsil etmektedir ve "trans", çift bağın karşı taraflarındaki ikameleri temsil etmektedir. Bir karbosiklik halkanın etrafındaki ikamelerin düzenlemesi, ayrıca "yöndeş" veya "trans" olarak tasarlanabilmektedir. "Yöndeş" terimi, halka düzleminin aynı tarafındaki ikameleri temsil etmektedir ve "trans" terimi, halka düzleminin karşı taraflarındaki ikameleri temsil etmektedir. İkamelerin, halka düzleminin hem aynı hem de karşı taraflarında bulunduğu bileşiklerin karışımları "yöndeş/trans" veya "Z/E" olarak tasarlanmaktadır

Burada kullanılması durumunda "stereoizomerler" terimi, tüm geometrik izomerler, enantiyomerler veya diastereomerlerden oluşmaktadır. Mevcut buluş, bu bileşikler ve bunların karışımlarının çeşitli stereoizomerlerini kapsamaktadır. Konformasyonel izomerler ve açılanan bileşiklerin rotamerleri, ayrıca tasarlanmaktadır

Mevcut buluşun bileşiklerine ait bireysel enantiyomerler ve diastereomerler, asimetrik veya stereojenik merkezleri barındıran ticari olarak mevcut başlama malzemelerinden veya teknikte orta derecede uzman kişiler tarafından iyi bilinen çözünürlük yöntemleri ile izlenen rasemik karışımların preparasyonu ile sentetik olarak hazırlanabilmektedir. Bu çözünürlük yöntemleri, (1) enantiyomerlerin bir karışımının bir kiral yardımcı maddeye tutturulması, yeniden kristalleştirme veya kromatografi ile diastereomerlerin ortaya çıkan karışımının ayrılması ve yardımcı maddeden optik olarak saf ürünün serbest bırakılması, (2) optik olarak aktif bir çözünen ajan kullanılarak tuz oluşumu, (3) kiral sıvı kromatografik kolonlarda optik enantiyomerlerin karışımının doğrudan ayrılması veya (4), stereoseçici kimyasal veya enzimatik reaktifler kullanılarak kinetik çözünürlük ile örneklenmektedir. Rasemik karışımları ayrıca, kiral-faz gaz kromatografisi gibi iyi bilinen yöntemler ile bileşen enantiyomerlerine çözüldürülebilmektedir veya bir kiral çözücüde bileşeni kristalleştirebilmektedir. Stereoseçici sentez, bir tekli reaktantın, yeni bir stereomerkezin oluşumu esnasında veya önceden mevcut olan bir stereomerkezin dönüşümü esnasında stereoizomerlerin eşit olmayan karışımını

oluşturduğu bir kimyasal veya enzimatik reaksiyon, teknikte çok iyi bilinmektedir. Stereoseçici sentez, hem enantiyo hem de diastereoseçici dönüşümleri kapsamaktadır. Örneğin, bkz Carreira ve Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

- 5 Burada açığanan bileşikler, su, etanol ve benzeri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir çözücülere sahip çözünenlerin yanı sıra çözünmeyen formlar halinde mevcut olabilmektedir ve buluşun, hem çözünen hem de çözünmeyen formların barındırılmasını amaçlanmaktadır. Burada açığanan bileşikler, bir tekli veya çoklu kristalin formlar veya polimorflar halinde mevcut olabilmektedir. Bir yapılandırılabilir bileşik, amorfudur. Bir yapılandırılabilir bileşik, bir tekli polimorftur. Bir başka yapılandırılabilir bileşik, polimorfların bir karışımıdır. Bir başka yapılandırılabilir bileşik, bir kristalin formundadır.

- Buluş ayrıca, bir veya daha fazla atomun, bir atomik kütleyle veya atomik kütleden farklı kütle numarasına veya genellikle doğada bulunan kütle numarasına sahip bir atom ile değiştirilmesi haricinde burada yazılanlarla özdeş olan buluşun izotopik olarak etiketlenmiş bileşiklerini kapsamaktadır. Buluşun bileşiklerine dahil edilebilen izotopların örnekleri, sırasıyla ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ve ^{36}Cl gibi hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosfor, flor ve klorun izotoplarını kapsamaktadır. Örneğin buluşun bir bileşiği, döteryum ile değiştirilen bir veya daha fazla H atomuna sahip olabilmektedir.

- 20 Belirli izotopik olarak etiketlenmiş açığanan bileşikler (örn., ^3H ve ^{14}C ile etiketlenenler), bileşik ve/veya substrat doku dağılımı analizlerinde yararlıdır. Tritiye (yani, ^3H) ve karbon-14 (yani, ^{14}C) izotopların preparasyon ve saptanabilirliklerinin kolaylaştırılması için özellikle tercih edilmektedir. Ayrıca döteryum (yani, ^2H) gibi daha ağır izotoplar ile ikame, daha büyük metabolik kararlılıktan (örn., artan *in vivo* yarı-ömrü veya indirgenmiş dozaj gereklilikleri) kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilmektedir ve dolayısıyla bazı koşullarda tercih edilebilmektedir. Buluşun izotopik olarak etiketlenmiş bileşikler, genellikle izotopik olarak etiketlenmemiş bir reaktif için izotopik olarak etiketlenmemiş bir reaktifi ikame ederek burada örn., Örneklerde açığananlara analog olan aşağıdaki prosedürler ile
- 30 açığanabilmektedir.

- "ED₅₀" terimi, teknikte kabul edilmektedir. Belirli yapılandırılabilir maddelerde ED₅₀, maksimum tepkisi veya etkisinin %50'sini üreten bir ilacın etkili dozunu veya alternatif olarak test süjeleri veya preparasyonların %50'sinde önceden belirlenmiş bir tepki üreten dozu ifade etmektedir.
- 35 "LD₅₀" terimi, teknikte kabul edilmektedir. Belirli yapılandırılabilir maddelerde LD₅₀, test süjelerinin

oluşturduğu bir kimyasal veya enzimatik reaksiyon, teknikte çok iyi bilinmektedir. Stereoseçici sentez, hem enantiyo hem de diastereoseçici dönüşümleri kapsamaktadır. Örneğin, bkz Carreira ve Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

- 5 Burada açığanan bileşikler, su, etanol ve benzeri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir çözücülere sahip çözünenlerin yanı sıra çözünmeyen formlar halinde mevcut olabilmektedir ve buluşun, hem çözünen hem de çözünmeyen formların barındırılmasını amaçlanmaktadır. Burada açığanan bileşikler, bir tekli veya çoklu kristalin formlar veya polimorflar halinde mevcut olabilmektedir. Bir yapılandırılabilir bileşik, amorfudur. Bir yapılandırılabilir bileşik, bir tekli polimorftur. Bir başka yapılandırılabilir bileşik, polimorfların bir karışımıdır. Bir başka yapılandırılabilir bileşik, bir kristalin formundadır.

- Buluş ayrıca, bir veya daha fazla atomun, bir atomik kütleyle veya atomik kütleden farklı kütle numarasına veya genellikle doğada bulunan kütle numarasına sahip bir atom ile değiştirilmesi haricinde burada yazılanlarla özdeş olan buluşun izotopik olarak etiketlenmiş bileşiklerini kapsamaktadır. Buluşun bileşiklerine dahil edilebilen izotopların örnekleri, sırasıyla ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ve ^{36}Cl gibi hidrojen, karbon, nitrojen, oksijen, fosfor, flor ve klorun izotoplarını kapsamaktadır. Örneğin buluşun bir bileşiği, döteryum ile değiştirilen bir veya daha fazla H atomuna sahip olabilmektedir.

- 20 Belirli izotopik olarak etiketlenmiş açığanan bileşikler (örn., ^3H ve ^{14}C ile etiketlenenler), bileşik ve/veya substrat doku dağılımı analizlerinde yararlıdır. Tritiye (yani, ^3H) ve karbon-14 (yani, ^{14}C) izotopların preparasyon ve saptanabilirliklerinin kolaylaştırılması için özellikle tercih edilmektedir. Ayrıca döteryum (yani, ^2H) gibi daha ağır izotoplar ile ikame, daha büyük metabolik kararlılıktan (örn., artan *in vivo* yarı-ömrü veya indirgenmiş dozaj gereklilikleri) kaynaklanan belirli terapötik avantajlar sağlayabilmektedir ve dolayısıyla bazı koşullarda tercih edilebilmektedir. Buluşun izotopik olarak etiketlenmiş bileşikler, genellikle izotopik olarak etiketlenmemiş bir reaktif için izotopik olarak etiketlenmemiş bir reaktifi ikame ederek burada örn., Örneklerde açığananlara analog olan aşağıdaki prosedürler ile
- 30 açığanabilmektedir.

- "ED₅₀" terimi, teknikte kabul edilmektedir. Belirli yapılandırılabilir maddelerde ED₅₀, maksimum tepkisi veya etkisinin %50'sini üreten bir ilacın etkili dozunu veya alternatif olarak test süjeleri veya preparasyonların %50'sinde önceden belirlenmiş bir tepki üreten dozu ifade etmektedir.
- 35 "LD₅₀" terimi, teknikte kabul edilmektedir. Belirli yapılandırılabilir maddelerde LD₅₀, test süjelerinin

%50'sinde ölümcül olan bir ilacın dozunu ifade etmektedir. "Terapötik indeks" terimi, ED_{50}/LD_{50} olarak belirlenen, bir ilacın terapötik indeksine atfıa bulunan teknikte kabul edilen bir terimdir.

- 5 "K_i" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve enzim-inhibitör kompleksinin ayrışma sabitine atfıa bulunmaktadır

- "Antimikrobiyal" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve burada açılanan bileşiklerin, bakteriler, mantarlar, tek hücreliler ve virüsler gibi mikropların büyümesini önleme, inhibe etme veya yok etme özelliğine atfıa bulunmaktadır
- 10

"Antibakteriyel" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve burada açılanan bileşiklerin, mikropların büyümesini önleme, inhibe etme veya yok etme özelliğine atfıa bulunmaktadır

- 15 "Mikrop" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir mikroskopik organizmaya atfıa bulunmaktadır Belirli yapılandırılmalarda mikrop terimi, bakterilere uygulanmaktadır Diğer yapılandırılmalarda terim, bir mikroskopik organizmanın patojenik formlarına atfıa bulunmaktadır

- 20 Burada kullanılan üzere "alkil" terimi, burada sınıfla C₁-C₆alkil, C₁-C₄alkil, ve C₁-C₃alkil olarak atfıa bulunan 1-6, 1-4, veya 1-3 karbon atomları bir düz veya dallanmış grubu gibi bir doygun düz veya dallanmış hidrokarbona atfıa bulunmaktadır Örnek niteliğindeki alkil grupları metil, etil, propil, izopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-bütil, 3-metil-1-bütil, 3-metil-2-bütil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-bütil, 3,3-dimetil-1-bütil, 2-etil-1-bütil, bütil, izobütil, t-bütil, pentil, izopentil, neopentil, heksil, vb.'ni kapsamaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir.
- 25

- Ayrıca "alkil" (veya "düşük alkil") terimi, hidrokarbon omurgasındaki bir veya daha fazla karbonunda bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçalarına atfıa bulunan "ikame edilmiş alkileri" kapsamaktadır Bu tür ikameler, örneğin bir hidroksil, bir karbonil (bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil gibi), bir tiyokarbonik (bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat gibi), bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklikl,
- 30
- 35

%50'sinde ölümcül olan bir ilacın dozunu ifade etmektedir. "Terapötik indeks" terimi, ED_{50}/LD_{50} olarak belirlenen, bir ilacın terapötik indeksine atfıa bulunan teknikte kabul edilen bir terimdir.

- 5 "K_i" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve enzim-inhibitör kompleksinin ayrışma sabitine atfıa bulunmaktadır

- "Antimikrobiyal" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve burada açılanan bileşiklerin, bakteriler, mantarlar, tek hücreliler ve virüsler gibi mikropların büyümesini önleme, inhibe etme veya yok etme özelliğine atfıa bulunmaktadır
- 10

"Antibakteriyel" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve burada açılanan bileşiklerin, mikropların büyümesini önleme, inhibe etme veya yok etme özelliğine atfıa bulunmaktadır

- 15 "Mikrop" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir mikroskopik organizmaya atfıa bulunmaktadır Belirli yapılandırılmalarda mikrop terimi, bakterilere uygulanmaktadır Diğer yapılandırılmalarda terim, bir mikroskopik organizmanın patojenik formlarına atfıa bulunmaktadır

- 20 Burada kullanılan üzere "alkil" terimi, burada sınıfla C₁-C₆alkil, C₁-C₄alkil, ve C₁-C₃alkil olarak atfıa bulunan 1-6, 1-4, veya 1-3 karbon atomları bir düz veya dallanmış grubu gibi bir doygun düz veya dallanmış hidrokarbona atfıa bulunmaktadır Örnek niteliğindeki alkil grupları metil, etil, propil, izopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-bütil, 3-metil-1-bütil, 3-metil-2-bütil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-bütil, 3,3-dimetil-1-bütil, 2-etil-1-bütil, bütil, izobütil, t-bütil, pentil, izopentil, neopentil, heksil, vb.'ni kapsamaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir.
- 25

- Ayrıca "alkil" (veya "düşük alkil") terimi, hidrokarbon omurgasındaki bir veya daha fazla karbonunda bir hidrojeni değiştiren ikamelere sahip alkil parçalarına atfıa bulunan "ikame edilmiş alkileri" kapsamaktadır Bu tür ikameler, örneğin bir hidroksil, bir karbonil (bir karboksil, bir alkoksikarbonil, bir formil veya bir asil gibi), bir tiyokarbonik (bir tiyoester, bir tiyoasetat veya bir tiyoformat gibi), bir alkoksil, bir fosforil, bir fosfonat, bir fosfinat, bir fosfat, bir amino, bir amido, bir amidin, bir imin, bir siyano, bir nitro, bir azido, bir sülfhidril, bir alkiltiyo, bir sülfat, bir sülfonat, bir sülfamoil, bir sülfonamido, bir sülfonil, bir heterosiklikl,
- 30
- 35

bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçayı kapsayabilmektedir. Teknikte uzman kişiler tarafından, hidrokarbon zincirinde ikame edilen kısımların kendilerinin, uygun olmaları halinde ikame edilebildiği anlaşılmaktadır. Örneğin bir ikame edilmiş alkilün ikameleri, amino, azido, imino, amido, fosforil (fosfonat, fosfinat ve fosfat dahil olmak üzere), sülfonil (sülfat, sülfonamido, sülfamoil ve sülfonat dahil olmak üzere) ve silil grupları ikame edilmiş veya ikame edilmemiş formların aynı şekilde eterler, alkiltiyolar, karboniller (ketonlar, aldehitler, karboksilatlar ve esterler dahil olmak üzere), nitril ve izonitril ve benzerini kapsayabilmektedir.

10 "Arl" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve sıklıkla dört heteroatom, örneğin, benzen, pürol, furan, tiyofen, imidazol, oksazol, tiyazol, triazol, pirazol, piridin, pirazin, piridazin ve pirimidin ve benzerini kapsayabilen 5-, 6- ve 7-üyeli tek-halkalı aromatik gruplara atıfta bulunmaktadırlar. Halka yapılarında heteroatomlara sahip bu aril grupları, ayrıca "heteroaril" veya "heteroaromatikler" olarak atıfta bulunulabilmektedir. Aromatik halkalar, yukarıda açıklanan bu tür ikamelere, örneğin halojen, azit, alkil, aralkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, hidroksil, alkoksil, amino, nitro, sülfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, fosfat, karbonil, karboksil, silil, eter, alkiltiyo, sülfonil, sülfonamido, keton, aldehit, ester, heterosiklik, aromatik veya heteroaromatik parçalar, -CF₃, -CN, veya benzerin ile bir veya daha fazla halka konumunda ikame edilebilmektedir. "Arl" terimi ayrıca, iki veya daha fazla karbonun, iki bitişik halka (halkalar, "kaynaşmış halkalar") için ortak olduğu iki veya daha fazla siklik halkaya sahip polisiklik halka sistemlerini kapsamaktadır burada en az bir halka aromattır, örn., diğer siklik halkalar, sikloalkiller, sikloalkeniller, sikloalkiniller, ariller ve/veya heterosiklikler olabilmektedir.

25 "Aralkil" veya "arilalkil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir aril grubu ile ikame edilen bir alkil grubuna (örn., bir aromatik veya heteroaromatik grup) atıfta bulunmaktadırlar

"Karboksil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve halkanın her bir atomunun karbon olduğu bir aromatik veya aromatik olmayan halkaya atıfta bulunmaktadırlar

30

Burada kullanılan üzere "sikloalkil" terimi, burada örn., "C₃₋₆sikloalkil" veya "C₄₋₆sikloalkil" olarak atıfta bulunulan ve bir sikloalkandan türetilen örneğin 3-6 veya 4-6 karbonun bir monosiklik doymuş hidrokarbon grubuna atıfta bulunmaktadırlar. Örnek niteliğindeki sikloalkil grupları sikloheksan, siklopentan, siklobütan veya siklopropan kapsamaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir.

35

bir aralkil veya bir aromatik veya heteroaromatik parçayı kapsayabilmektedir. Teknikte uzman kişiler tarafından, hidrokarbon zincirinde ikame edilen kısımların kendilerinin, uygun olmaları halinde ikame edilebildiği anlaşılmaktadır. Örneğin bir ikame edilmiş alkilün ikameleri, amino, azido, imino, amido, fosforil (fosfonat, fosfinat ve fosfat dahil olmak üzere), sülfonil (sülfat, sülfonamido, sülfamoil ve sülfonat dahil olmak üzere) ve silil grupları ikame edilmiş veya ikame edilmemiş formların aynı şekilde eterler, alkiltiyolar, karboniller (ketonlar, aldehitler, karboksilatlar ve esterler dahil olmak üzere), nitril ve izonitril ve benzerini kapsayabilmektedir.

10 "Arl" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve sıklıkla dört heteroatom, örneğin, benzen, pürol, furan, tiyofen, imidazol, oksazol, tiyazol, triazol, pirazol, piridin, pirazin, piridazin ve pirimidin ve benzerini kapsayabilen 5-, 6- ve 7-üyeli tek-halkalı aromatik gruplara atıfta bulunmaktadırlar. Halka yapılarında heteroatomlara sahip bu aril grupları, ayrıca "heteroaril" veya "heteroaromatikler" olarak atıfta bulunulabilmektedir. Aromatik halkalar, yukarıda açıklanan bu tür ikamelere, örneğin halojen, azit, alkil, aralkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, hidroksil, alkoksil, amino, nitro, sülfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, fosfat, karbonil, karboksil, silil, eter, alkiltiyo, sülfonil, sülfonamido, keton, aldehit, ester, heterosiklik, aromatik veya heteroaromatik parçalar, -CF₃, -CN, veya benzerin ile bir veya daha fazla halka konumunda ikame edilebilmektedir. "Arl" terimi ayrıca, iki veya daha fazla karbonun, iki bitişik halka (halkalar, "kaynaşmış halkalar") için ortak olduğu iki veya daha fazla siklik halkaya sahip polisiklik halka sistemlerini kapsamaktadır burada en az bir halka aromattır, örn., diğer siklik halkalar, sikloalkiller, sikloalkeniller, sikloalkiniller, ariller ve/veya heterosiklikler olabilmektedir.

25 "Aralkil" veya "arilalkil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir aril grubu ile ikame edilen bir alkil grubuna (örn., bir aromatik veya heteroaromatik grup) atıfta bulunmaktadırlar

"Karboksil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve halkanın her bir atomunun karbon olduğu bir aromatik veya aromatik olmayan halkaya atıfta bulunmaktadırlar

30

Burada kullanılan üzere "sikloalkil" terimi, burada örn., "C₃₋₆sikloalkil" veya "C₄₋₆sikloalkil" olarak atıfta bulunulan ve bir sikloalkandan türetilen örneğin 3-6 veya 4-6 karbonun bir monosiklik doymuş hidrokarbon grubuna atıfta bulunmaktadırlar. Örnek niteliğindeki sikloalkil grupları sikloheksan, siklopentan, siklobütan veya siklopropan kapsamaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir.

35

Burada kullanılagözüere "halo" veya "halojen" terimleri, F, Cl, Br veya I'ya atılla bulunmaktadı

- 5 Burada kullanılagözüere "heteroaril" terimleri, bir veya daha fazla heteroatom, örneğin nitrojen, oksijen ve sülfür gibi bir ila üç heteroatom barındıran bir monosiklik aromatik 4-6 üyeli halka sistemine atılla bulunmaktadı. Mümkün olduğu takdirde söz konusu heteroaril halkası karbon veya nitrojen ile bitişik radikale bağlanabilmektedir. Heteroaril halkaların örnekleri, furan, benzofuran, tiyofen, pirol, tiyazol, oksazol, izotiyazol, izoksazol, imidazol, 10 pirazol, triazol, piridin ve pirimidini kapsamaktadı ancak bunlarla sınırlı değildir.

Burada kullanılagözüere "hidroksi" ve "hidroksil" terimleri, radikal -OH'ye atılla bulunmaktadı

- 15 "Nitro" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -NO₂'ye atılla bulunmaktadı "halojen" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -F, -Cl, -Br veya -I'ya atılla bulunmaktadı "sülfhidril" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -SH'ye atılla bulunmaktadı "hidroksil" terimi -OH'yi ifade etmektedir; ve "sülfonil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -SO₂'ye atılla bulunmaktadı "Halojenür", halojenlerin karşılaştı gelen anyonunu belirtmektedir ve "psödohalojenür", Cotton 20 ve Wilkinson tarafından "Advanced Inorganic Chemistry" Interscience Publishers, 1966'nın 560'ncü sayfasında belirtilen tanıma sahiptir.

- Her bir ifadenin tanımları, örn., alkil, m, n ve benzerinin, herhangi bir yapıda birden fazla meydana gelmesi durumunda, aynı yapıda başka bir yerdeki tanımdan bağımsız olması amaçlanmaktadı

- Triflil, tosil, mesil ve nonafil terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve sırasıyla triflorometansülfonil, *p*-toluensülfonil, metansülfonil ve nonaflorobütansülfonil grupları atılla bulunmaktadı Triflat, tosilat, mesilat ve nonaflat terimleri, teknikte kabul edilmektedir 30 ve sırasıyla triflorometansülfonat, *p*-toluensülfonat, metansülfonat ve nonaflorobütansülfonat fonksiyonel grupları ve söz konusu grupları barındıran moleküllere atılla bulunmaktadı

- Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, ve Ms kısaltmaları sırasıyla metil etil, fenil, triflorometansülfonil, nonaflorobütansülfonil, *p*-toluensülfonil ve metansülfonili temsil etmektedir. Teknikte orta 35 derecede uzman organik kimyagerler tarafından kullanılan kısaltmaların daha kapsamlı bir

Burada kullanılmış üzere "halo" veya "halojen" terimleri, F, Cl, Br veya I'ya atfıa bulunmaktadış

- 5 Burada kullanılmış üzere "heteroaril" terimleri, bir veya daha fazla heteroatom, örneğın nitrojen, oksijen ve sülfür gibi bir ila üç heteroatom barındıran bir monosiklik aromatik 4-6 üyeli halka sistemine atfıa bulunmaktadış. Mümkün olduğu takdirde söz konusu heteroaril halkası karbon veya nitrojen ile bitişik radikale bağlanabilmektedir. Heteroaril halkaların örnekleri, furan, benzofuran, tiyofen, pırol, tiyazol, oksazol, izotiyazol, izoksazol, imidazol, 10 pırazol, triazol, pıridin ve pırimidini kapsamaktadış ancak bunlarla sınırlı değildir.

Burada kullanılmış üzere "hidroksi" ve "hidroksil" terimleri, radikal -OH'ye atfıa bulunmaktadış

- 15 "Nitro" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -NO₂'ye atfıa bulunmaktadış. "halojen" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -F, -Cl, -Br veya -I'ya atfıa bulunmaktadış. "sülfhidril" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -SH'ye atfıa bulunmaktadış. "hidroksil" terimi -OH'yi ifade etmektedir; ve "sülfonil" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve -SO₂'ye atfıa bulunmaktadış. "Halojenür", halojenlerin karşılaşılan anyonunu belirtmektedir ve "psödohalojenür", Cotton ve Wilkinson tarafından "Advanced Inorganic Chemistry" Interscience Publishers, 1966'nın 20 560'ncü sayfasında belirtilen tanıma sahiptir.

- Her bir ifadenin tanımları, örn., alkil, m, n ve benzerinin, herhangi bir yapıda birden fazla meydana gelmesi durumunda, aynı yapıda başka bir yerdeki tanımdan bağımsız olması amaçlanmaktadış

- Triflil, tosil, mesil ve nonafil terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve sırasıyla triflorometansülfonil, *p*-toluensülfonil, metansülfonil ve nonaflorobütansülfonil grupları atfıa bulunmaktadış. Triflat, tosilat, mesilat ve nonaflat terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve sırasıyla triflorometansülfonat, *p*-toluensülfonat, metansülfonat ve nonaflorobütansülfonat fonksiyonel grupları ve söz konusu grupları barındıran moleküllere atfıa bulunmaktadış

- Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, ve Ms kısaltmaları sırasıyla metil etil, fenil, triflorometansülfonil, nonaflorobütansülfonil, *p*-toluensülfonil ve metansülfonili temsil etmektedir. Teknikte orta 35 derecede uzman organik kimyagerler tarafından kullanılan kısaltmaların daha kapsamlı bir

listesi, Journal of Organic Chemistry'nin her bir sayısında birinci konuda görülmektedir; bu liste, tipik olarak Standart Karşımlar Listesi başlıklı bir tabloda sunulmaktadır

Burada açıklanan bileşiklerde bulunan belirli bileşikler, özellikle geometrik veya stereoizomerik formlarda mevcut olabilmektedir. Ek olarak mevcut buluşa ait polimerler, ayrıca optik olarak aktif olabilmektedir. Mevcut tarifname, buluşun kapsamına giren yöndeş- ve trans-izomerleri, R- ve S-enantiyomerleri, diastereomerler, (D)-izomerler, (L)-izomerler, bunun rasemik karşımları ve bunun diğer karşımlarını kapsayan tüm bu tür bileşikler tasarlanmaktadır. Ek asimetric karbon atomları bir alkil grubu gibi bir ikamede mevcut olabilmektedir. Tüm bu tür izomerlerin yanı sıra bunların karşımlarını, bu buluşa dahil edilmesi amaçlanmaktadır

Örneğin burada açıklanan bir bileşiğin belirli bir enantiyomerinin arzu edilmesi halinde, ortaya çıkan diastereomerik karşımları ayrıştırma ve yardımcı madde grubunun, saf arzu edilen enantiyomerleri sağlaması için yapılabilecek asimetric sentez ile veya bir kiral yardımcı madde ile sapma ile hazırlanabilmektedir. Alternatif olarak molekülün, amino gibi bir bazik fonksiyonel grubu veya karboksil gibi bir asidik fonksiyonel grubu barındıran bir durumda diastereomerik tuzlar, uygun bir optik olarak aktif asit veya baz ile oluşturulmaktadır. Ayrıca fraksiyonel kristalleşme ile oluşturulan diastereomerlerin çözünürlüğü veya teknikte iyi bilinen kromatografik araçlar ve saf enantiyomerlerin sonraki geri kazanımı meydana gelmektedir.

"Ön ilaç" terimi, aktif ilacı serbest bırakmak amacıyla, kullanımı koşulları kapsamında, örneğin vücut dahilinde bir dönüşümden geçen bir aktif bileşiğin (ilaç) bir türevine atıfta bulunulmaktadır. Ön ilaçlar, sıkıca ancak kesin olmaksızın, aktif ilaca dönüştürülene kadar farmakolojik olarak inaktiftir.

"İkame" veya "ile ikame edilenin", bu tür ikamenin, ikame edilen atom ve ikamenin izin verilen valansına göre olduğu ve ikamenin, örn., yeniden düzenleme, siklizasyon, yok etme veya başka reaksiyon ile spontan biçimde dönüşümden geçmeyen bir kararlı bileşiğe yol açtığı dolaylı şartları kapsadığı anlaşılabacaktır

"İkame edilen" teriminin, organik bileşiklerin tüm olası ikamelerini kapsadığı tasarlanmaktadır. Geniş bir yönde olası ikameler, asiklik ve siklik, dallanmış ve dallanmamış, karbosiklik ve heterosiklik, aromatik ve aromatik olmayan organik bileşik ikamelerini

listesi, Journal of Organic Chemistry'nin her bir sayısında birinci konuda görülmektedir; bu liste, tipik olarak Standart Karşımlar Listesi başlıklı bir tabloda sunulmaktadır

Burada açıklanan bileşiklerde bulunan belirli bileşikler, özellikle geometrik veya stereoizomerik formlarda mevcut olabilmektedir. Ek olarak mevcut buluşa ait polimerler, ayrıca optik olarak aktif olabilmektedir. Mevcut tarifname, buluşun kapsamına giren yöndeş- ve trans-izomerleri, R- ve S-enantiyomerleri, diastereomerler, (D)-izomerler, (L)-izomerler, bunun rasemik karşımları ve bunun diğer karşımlarını kapsayan tüm bu tür bileşikler tasarlanmaktadır. Ek asimetric karbon atomları, bir alkil grubu gibi bir ikamede mevcut olabilmektedir. Tüm bu tür izomerlerin yanı sıra bunların karşımlarını, bu buluşa dahil edilmesi amaçlanmaktadır

Örneğin burada açıklanan bir bileşiğin belirli bir enantiyomerinin arzu edilmesi halinde, ortaya çıkan diastereomerik karşımları ayrıştırma ve yardımcı madde grubunun, saf arzu edilen enantiyomerleri sağlaması için yapılabilmektedir. Alternatif olarak molekülün, amino gibi bir bazik fonksiyonel grubu veya karboksil gibi bir asidik fonksiyonel grubu barındıran bir durumda diastereomerik tuzlar, uygun bir optik olarak aktif asit veya baz ile oluşturulmaktadır. Ayrıca fraksiyonel kristalleşme ile oluşturulan diastereomerlerin çözünürlüğü veya teknikte iyi bilinen kromatografik araçlar ve saf enantiyomerlerin sonraki geri kazanımına meydana gelmektedir.

"Ön ilaç" terimi, aktif ilacı serbest bırakmak amacıyla, kullanımı koşulları kapsamında, örneğin vücut dahilinde bir dönüşümden geçen bir aktif bileşiğin (ilaç) bir türevine atıfta bulunulmaktadır. Ön ilaçlar, sıkıca ancak kesin olmaksızın, aktif ilaca dönüştürülene kadar farmakolojik olarak inaktiftir.

"İkame" veya "ile ikame edilenin", bu tür ikamenin, ikame edilen atom ve ikamenin izin verilen valansına göre olduğu ve ikamenin, örn., yeniden düzenleme, siklizasyon, yok etme veya başka reaksiyon ile spontan biçimde dönüşümden geçmeyen bir kararlı bileşiğe yol açtığı dolaylı şartları kapsadığı anlaşılmaktadır

"İkame edilen" teriminin, organik bileşiklerin tüm olası ikamelerini kapsadığı tasarlanmaktadır. Geniş bir yönde olası ikameler, asiklik ve siklik, dallanmış ve dallanmamış, karbosiklik ve heterosiklik, aromatik ve aromatik olmayan organik bileşik ikamelerini

kapsamaktadır. Açıklayıcı ikameler, örneğin yukarıda açıklananlar kapsamaktadır. Olasık ikameler, uygun organik bileşikler için bir veya daha fazla ve aynı veya farklı olabilmektedir. Bu tarifnamenin amaçları için nitrojen gibi heteroatomlar, heteroatomların valansları karşılayan burada açıklanan organik bileşiklerin hidrojen ikameleri ve/veya herhangi bir olası ikamesine sahip olabilmektedir. Bu tarifnamenin, organik bileşiklerin olası ikameleri tarafından herhangi bir şekilde sınırlandırılmaması amaçlanmamaktadır.

Bu buluşun amaçları için kimyasal elementler, Elementlerin Periyodik Tablosu, ciltli, CAS versiyonu, Handbook of Chemistry and Physics, 67'nci Baskı 1986-87'ye göre tanımlanmaktadır. Ayrıca tarifnamenin amaçları için "hidrokarbon" teriminin, en az bir hidrojen ve bir karbon atomuna sahip tüm olası bileşikleri kapsaması tasarlanmaktadır. Geniş bir yönde olası hidrokarbonlar, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş olabilen asiklik ve siklik, dallanmış ve dallanmamış, karbosiklik ve heterosiklik, aromatik ve aromatik olmayan organik bileşikler kapsamaktadır.

Her bir ifadenin tanımları, örn., düşük alkil, m, n, p ve benzerinin, herhangi bir yapıda birden fazla meydana gelmesi durumunda, aynı yapıda başka bir yerdeki tanımdan bağımsız olması amaçlanmaktadır.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve örneğin mevcut buluşun bileşimlerinde bulunanlar dahil olmak üzere görece toksik olmayan, inorganik ve organik asit ek tuzları veya bileşiği inorganik veya organik baz ek tuzları ile atılmışta bulunmaktadır.

"Tedavi eden" terimi, herhangi bir etkiyi, örn., durum, hastalık, bozukluk ve benzerinin gelişmesine yol açan azaltma, indirgeme, modüle etme veya yok etmeyi kapsayabilmektedir.

"Profilaktik" veya "terapötik" tedavi terimi, teknikte kabul edilmektedir ve süje bileşimlerinin bir veya daha fazlasının barındırma uygulaması ile atılmışta bulunmaktadır. İstenmeyen durumun (örn., konak hayvanı hastalık veya başka istenmeyen hali) klinik seyrinden önce uygulanması halinde tedavi, profilaktiktir, yani konağı istenmeyen durum geliştirmeye karşı korumaktadır. Öte yandan istenmeyen durumun belirtisinin ardından uygulanması halinde tedavi, terapötiktir (yani mevcut istenmeyen durumu veya bundan kaynaklanan yan etkileri yok etmesi, iyileştirmesi veya sürdürmesi amaçlanmaktadır).

kapsamaktadır. Açıklayıcı ikameler, örneğin yukarıda açıklananlar kapsamaktadır. Olasık ikameler, uygun organik bileşikler için bir veya daha fazla ve aynı veya farklı olabilmektedir. Bu tarifnamenin amaçları için nitrojen gibi heteroatomlar, heteroatomların valansları karşılayan burada açıklanan organik bileşiklerin hidrojen ikameleri ve/veya herhangi bir olası ikamesine sahip olabilmektedir. Bu tarifnamenin, organik bileşiklerin olası ikameleri tarafından herhangi bir şekilde sınırlandırılmaması amaçlanmamaktadır.

Bu buluşun amaçları için kimyasal elementler, Elementlerin Periyodik Tablosu, ciltli, CAS versiyonu, Handbook of Chemistry and Physics, 67'nci Baskı 1986-87'ye göre tanımlanmaktadır. Ayrıca tarifnamenin amaçları için "hidrokarbon" teriminin, en az bir hidrojen ve bir karbon atomuna sahip tüm olası bileşikleri kapsaması tasarlanmaktadır. Geniş bir yönde olası hidrokarbonlar, ikame edilmiş veya ikame edilmemiş olabilen asiklik ve siklik, dallanmış ve dallanmamış, karbosiklik ve heterosiklik, aromatik ve aromatik olmayan organik bileşikler kapsamaktadır.

Her bir ifadenin tanımları, örn., düşük alkil, m, n, p ve benzerinin, herhangi bir yapıda birden fazla meydana gelmesi durumunda, aynı yapıda başka bir yerdeki tanımdan bağımsız olması amaçlanmaktadır.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve örneğin mevcut buluşun bileşimlerinde bulunanlar dahil olmak üzere görece toksik olmayan, inorganik ve organik asit ek tuzları veya bileşiği inorganik veya organik baz ek tuzları ile atılmışta bulunmaktadır.

"Tedavi eden" terimi, herhangi bir etkiyi, örn., durum, hastalık, bozukluk ve benzerinin gelişmesine yol açan azaltma, indirgeme, modüle etme veya yok etmeyi kapsayabilmektedir.

"Profilaktik" veya "terapötik" tedavi terimi, teknikte kabul edilmektedir ve süje bileşimlerinin bir veya daha fazlasının barındırma uygulaması ile atılmışta bulunmaktadır. İstenmeyen durumun (örn., konak hayvanı hastalık veya başka istenmeyen hali) klinik seyrinden önce uygulanması halinde tedavi, profilaktiktir, yani konağı istenmeyen durum geliştirmeye karşı korumaktadır. Öte yandan istenmeyen durumun belirtisinin ardından uygulanması halinde tedavi, terapötiktir (yani mevcut istenmeyen durumu veya bundan kaynaklanan yan etkileri yok etmesi, iyileştirmesi veya sürdürmesi amaçlanmaktadır).

Süje yöntemi ile tedavi edilecek bir "hasta", "süje" veya "konak", ya bir insanı ya da insan olmayan hayvanı ifade edebilmektedir. İnsan olmayan hayvanlar, evcil hayvanlar (örn., kediler, köpekler) tüketim için yetiştirilen hayvanlar (yani gıda hayvanları) inekler, domuzlar, tavuklar gibi) kapsamaktadır.

5

"Memeli" terimi teknikte bilinmektedir ve örnek niteliğindeki memeliler, insanlar, primatlar, bovinleri, domuzlar, kaninleri, kedileri ve kemirgenleri (örn., fareler ve sıçanlar) kapsamaktadır.

10 "Biyoyararlanabilir" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve uygulanan bir süje veya hasta tarafından absorbe edilecek olan, ona dahil edilen veya onun için fizyolojik olarak uygun olan, buna imkan tanıyan buluşun tarifnamesinin bir formuna veya uygulanan miktarın bir bölümüne atıfta bulunmaktadır.

15 "Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir organdan veya vücudun bölümünden bir başka organa veya vücudun bölümüne herhangi bir süje bileşimini veya bunun bileşenini taşımaya veya nakletmeye dahil edilen bir sıvı veya katı dolgu, seyreltici, ekşiyan, çözücü veya kapsülleyici malzeme gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir malzemeye, bileşime veya vehiküle atıfta bulunmaktadır. Her bir taşıyıcı, süje
20 bileşimi ve bunun bileşenleri ile uyumlu olması ve hastaya zarar vermemesi açısından "kabul edilebilir" olmalıdır. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak işlev gösterebilen malzemelerin bazı örnekleri, şunları kapsamaktadır: (1) dekstroz, laktoz, glukoz ve sakkaroz gibi şekerler; (2) mısır nişastas ve patates nişastas gibi nişastalar; (3) mikrokristalin selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, metil selüloz, etil selüloz, hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve
25 selüloz asetat gibi selüloz ve bunun türevleri; (4) toz haline getirilmiş kitre; (5) malt; (6) jelatin; (7) talk; (8) kakao yağı ve supozituar mumlar gibi ekşiyanlar; (9) yer fıstığı yağı, pamuk yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve soya yağı gibi yağlar; (10) propilen glikol gibi glikoller; (11) gliserin, sorbitol, mannitol ve polietilen glikol gibi polioller; (12) etil oleat, gliseril behenat ve etil laurat gibi esterler; (13) agar; (14) magnezyum
30 hidroksit ve alüminyum hidroksit gibi tamponlama ajanları; (15) aljinik asit; (16) pirojensiz su; (17) izotonik salin; (18) Ringer çözeltisi; (19) etil alkol; (20) fosfat tampon çözeltisi; ve (21) farmasötik formülasyonlarda kullanılan diğer toksik olmayan uyumlu maddeler. Açılan ekşiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar
35 ve benzeri olabilmektedir.

Süje yöntemi ile tedavi edilecek bir "hasta", "süje" veya "konak", ya bir insanı ya da insan olmayan hayvanı ifade edebilmektedir. İnsan olmayan hayvanlar, evcil hayvanlar (örn., kediler, köpekler) tüketim için yetiştirilen hayvanlar (yani gıda hayvanları) inekler, domuzlar, tavuklar gibi) kapsamaktadır.

5

"Memeli" terimi teknikte bilinmektedir ve örnek niteliğindeki memeliler, insanlar, primatlar, bovinleri, domuzlar, kaninleri, kedileri ve kemirgenleri (örn., fareler ve sıçanlar) kapsamaktadır.

10 "Biyoyararlanabilir" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve uygulanan bir süje veya hasta tarafından absorbe edilecek olan, ona dahil edilen veya onun için fizyolojik olarak uygun olan, buna imkan tanıyan buluşun tarifnamesinin bir formuna veya uygulanan miktarın bir bölümüne atıfta bulunmaktadır.

15 "Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı" terimi, teknikte kabul edilmektedir ve bir organdan veya vücudun bölümünden bir başka organa veya vücudun bölümüne herhangi bir süje bileşimini veya bunun bileşenini taşımaya veya nakletmeye dahil edilen bir sıvı veya katı dolgu, seyreltici, ekşiyan, çözücü veya kapsülleyici malzeme gibi farmasötik olarak kabul edilebilir bir malzemeye, bileşime veya vehiküle atıfta bulunmaktadır. Her bir taşıyıcı, süje
20 bileşimi ve bunun bileşenleri ile uyumlu olması ve hastaya zarar vermemesi açısından "kabul edilebilir" olmalıdır. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak işlev gösterebilen malzemelerin bazı örnekleri, şunları kapsamaktadır: (1) dekstroz, laktoz, glukoz ve sakkaroz gibi şekerler; (2) mısır nişastas ve patates nişastas gibi nişastalar; (3) mikrokristalin selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, metil selüloz, etil selüloz, hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve
25 selüloz asetat gibi selüloz ve bunun türevleri; (4) toz haline getirilmiş kitre; (5) malt; (6) jelatin; (7) talk; (8) kakao yağı ve supozituar mumlar gibi ekşiyanlar; (9) yerfındığı yağı, pamuk yağı, aspir yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve soya yağı gibi yağlar; (10) propilen glikol gibi glikoller; (11) gliserin, sorbitol, mannitol ve polietilen glikol gibi polioller; (12) etil oleat, gliseril behenat ve etil laurat gibi esterler; (13) agar; (14) magnezyum
30 hidroksit ve alüminyum hidroksit gibi tamponlama ajanları; (15) aljinik asit; (16) pirojensiz su; (17) izotonik salin; (18) Ringer çözeltisi; (19) etil alkol; (20) fosfat tampon çözeltisi; ve (21) farmasötik formülasyonlarda kullanılan diğer toksik olmayan uyumlu maddeler. Açıklanan ekşiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar
35 ve benzeri olabilmektedir.

Burada açıklanan bileşimlerin tasarlanan eşdeğerleri, aksi takdirde buna karşı gelen ve bunun aynı genel özelliklerine sahip olan bileşimleri kapsamaktadır burada ilgili bileşimlerin özelliklerini olumsuz biçimde etkilemeyen ikameler veya bileşenlerin bir veya daha fazla basit değişkeni üretilmektedir. Genel olarak tarifnamenin bileşimlerinin bileşenleri, genel reaksiyon şemasında gösterilen yöntemler ve örneğin aşağıda açıklandığı üzere yazılan prosedürler ile veya bunların modifikasyonları ile, kolaylıkla bulunabilen başlama malzemeleri, reaktifler ve konvansiyonel sentez prosedürleri kullanılarak hazırlanabilmektedir. Bu reaksiyonlarda, kendileri bilinen ancak burada bahsedilmeyen değişkenlerden yararlanılmasının mümkündür.

10

Açıklanan bileşikler, X-ışın difraksiyon ölçümü (XRPD) ile karakterize edilebilmektedir. Bir XRPD spektrumu, ölçüm koşullarına bağlı olarak bir ölçüm hatası ile elde edilebilmektedir. Özellikle bir XRPD'deki yoğunluklar, ölçüm koşullarına bağlı olarak dalgalanabilmektedir. Bu nedenle, açıklanan spektrumlarla büyük ölçüde aynı olan herhangi bir XRPD spektrumu sağlayan bileşiklerin, tarifnamenin kapsamına dahil olduğu anlaşılmalıdır. Teknikte uzman kişiler, XRPD spektrumlarının önemli kimliğine kolaylıkla değer biçilebilmektedir.

15

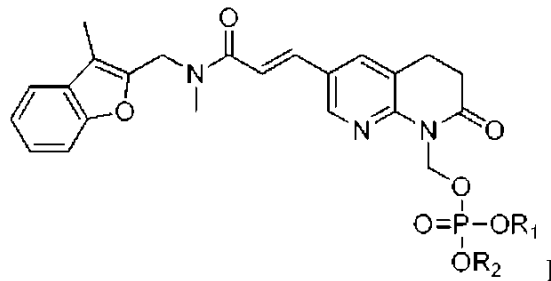
Genel olarak, bir X-ışın difraksiyon ölçümüne yönelik ölçüm hatası yaklaşık %5 veya daha azdır ve bir ölçüm hatasının bu tür derecesi, ölçüm açılarının göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin ölçüm açıları $\pm 1^\circ$, $\pm 2^\circ$, $\pm 3^\circ$, veya $\pm 5^\circ$ 2 θ 'lik bir ölçüm hatası ile rapor edilebilmektedir.

20

Bileşikler

25

Burada örneğin, formül I ile temsil edilen bileşikler açıklanmaktadır



burada R_1 ve R_2 'nin her biri, hidrojen, bir alkali metal, NH_4^+ , $NH^+-(R_3)_3$, $NH_2^+-(R_3)_2$, ve $NH_3^+-(R_3)$ 'ten oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmektedir veya birlikte alınan R_1 ve R_2 , bir toprak

30

Burada açıklanan bileşimlerin tasarlanan eşdeğerleri, aksi takdirde buna karşı gelen ve bunun aynı genel özelliklerine sahip olan bileşimleri kapsamaktadır burada ilgili bileşimlerin özelliklerini olumsuz biçimde etkilemeyen ikameler veya bileşenlerin bir veya daha fazla basit değişkeni üretilmektedir. Genel olarak tarifnamenin bileşimlerinin bileşenleri, genel reaksiyon şemasında gösterilen yöntemler ve örneğin aşağıda açıklandığı üzere yazılan prosedürler ile veya bunların modifikasyonları ile, kolaylıkla bulunabilen başlama malzemeleri, reaktifler ve konvansiyonel sentez prosedürleri kullanılarak hazırlanabilmektedir. Bu reaksiyonlarda, kendileri bilinen ancak burada bahsedilmeyen değişkenlerden yararlanılmasının mümkündür.

10

Açıklanan bileşikler, X-ışın difraksiyon ölçümü (XRPD) ile karakterize edilebilmektedir. Bir XRPD spektrumu, ölçüm koşullarına bağlı olarak bir ölçüm hatası ile elde edilebilmektedir. Özellikle bir XRPD'deki yoğunluklar, ölçüm koşullarına bağlı olarak dalgalanabilmektedir. Bu nedenle, açıklanan spektrumlarla büyük ölçüde aynı olan herhangi bir XRPD spektrumu sağlayan bileşiklerin, tarifnamenin kapsamına dahil olduğu anlaşılmalıdır. Teknikte uzman kişiler, XRPD spektrumlarının önemli kimliğine kolaylıkla değer biçilebilmektedir.

15

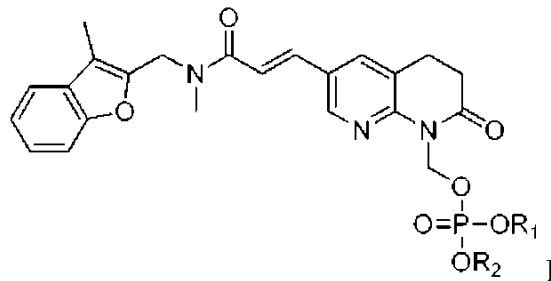
Genel olarak, bir X-ışın difraksiyon ölçümüne yönelik ölçüm hatası yaklaşık %5 veya daha azdır ve bir ölçüm hatasının bu tür derecesi, ölçüm açılarının göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin ölçüm açıları $\pm 1^\circ$, $\pm 2^\circ$, $\pm 3^\circ$, veya $\pm 5^\circ$ 2 θ 'lik bir ölçüm hatası ile rapor edilebilmektedir.

20

Bileşikler

25

Burada örneğin, formül I ile temsil edilen bileşikler açıklanmaktadır



burada R₁ ve R₂'nin her biri, hidrojen, bir alkali metal, NH₄⁺, NH⁺-(R₃)₃, NH₂⁺-(R₃)₂, ve NH₃⁺-(R₃)'ten oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmektedir veya birlikte alınan R₁ ve R₂, bir toprak

30

alkali metaldir; ve R_3 , hidrojen, C_{1-6} alkil-, hidroksi C_{1-6} alkil-, aril (örn., fenil) ve aril C_{1-6} alkilden (örn., benzil) oluşan gruptan her bir oluşum için bağmsız olarak seçilmektedir.

5 Belirli yapılandırılmalarda R_1 ve R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ 'tür; veya R_1 ve R_2 , H'dir; ve R_1 ve R_2 'den biri, NH_4^+ veya $NH_3^+-(R_3)$ 'tür. R_3 , örneğin $-CH_2CH_2OH$ olabilmektedir.

10 Belirli yapılandırılmalarda R_1 ve R_2 , bir alkali metaldir. Alkali metaller, periyodik tabloya ait Grup 1'de bulunmaktadır ve dış kabuklarında yalnızca bir elektrona sahiptir. Alkali metallerin örnekleri, lityum, sodyum ve potasyumdur. Belirli yapılandırılmalarda örneğin alkali metal, sodyum veya potasyumdur.

15 Belirli yapılandırılmalarda birlikte alınan R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir. Toprak alkali metaller, periyodik tabloya ait Grup 2'de bulunmaktadır ve bir oksidasyon numarası⁺2'ye sahiptir. Toprak alkali metallerin örnekleri, berilyum, magnezyum ve kalsiyumdur. Belirli yapılandırılmalarda örneğin toprak alkali metal, kalsiyum veya magnezyumdur.

20 Bazı yapılandırılmalarda birlikte alınan R_1 ve R_2 , demir, nikel, bakır ve çinko gibi bir oksidasyon numarası⁺2'ye veya demir gibi ⁺3'e sahip olan periyodik tabloya ait Gruplar 8-12'den bir metaldir. Belirli yapılandırılmalarda örneğin metal, demir veya çinkodur.

25 Yine bir başka yapılandırılma R_1 ve R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ ile temsil edilen hidrojen ve bir amonyum parçasından bağmsız olarak seçilmektedir. Belirli diğer yapılandırılmalarda R_1 veya R_2 'den biri, H'dir; R_1 'in H olması halinde R_2 , $N(R_3)_4^+$ (örn., $NH_3^+-(R_3)$,) ile temsil edilen bir amonyum parçasıdır veya R_2 'nin H olması halinde R_1 , $N(R_3)_4^+$ (örn., $NH_3^+-(R_3)$,) ile temsil edilen amonyum parçasıdır. Alternatif olarak hem R_1 hem de R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ olabilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda amonyum parçası, amonyum, metilamonyum, dimetilamonyum, etilamonyum, dietilamonyum, etanolamonyum, dietanolamonyum ve trietanolamonyumdan oluşan gruptan seçilmektedir.

30 Bazı yapılandırılmalarda, örneğin sağlanan bir bileşik, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

alkali metaldir; ve R_3 , hidrojen, C_{1-6} alkil-, hidroksi C_{1-6} alkil-, aril (örn., fenil) ve aril C_{1-6} alkilden (örn., benzil) oluşan gruptan her bir oluşum için bağmsız olarak seçilmektedir.

5 Belirli yapılandırılmalarda R_1 ve R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ 'tür; veya R_1 ve R_2 , H'dir; ve R_1 ve R_2 'den biri, NH_4^+ veya $NH_3^+-(R_3)$ 'tür. R_3 , örneğin $-CH_2CH_2OH$ olabilmektedir.

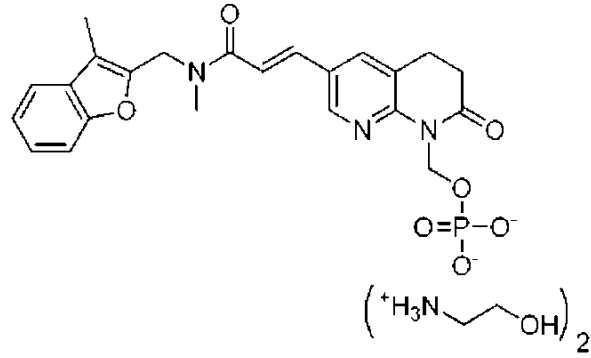
10 Belirli yapılandırılmalarda R_1 ve R_2 , bir alkali metaldir. Alkali metaller, periyodik tabloya ait Grup 1'de bulunmaktadır ve dış kabuklarında yalnızca bir elektrona sahiptir. Alkali metallerin örnekleri, lityum, sodyum ve potasyumdur. Belirli yapılandırılmalarda örneğin alkali metal, sodyum veya potasyumdur.

15 Belirli yapılandırılmalarda birlikte alınan R_1 ve R_2 , bir toprak alkali metaldir. Toprak alkali metaller, periyodik tabloya ait Grup 2'de bulunmaktadır ve bir oksidasyon numarası⁺2'ye sahiptir. Toprak alkali metallerin örnekleri, berilyum, magnezyum ve kalsiyumdur. Belirli yapılandırılmalarda örneğin toprak alkali metal, kalsiyum veya magnezyumdur.

20 Bazı yapılandırılmalarda birlikte alınan R_1 ve R_2 , demir, nikel, bakır ve çinko gibi bir oksidasyon numarası⁺2'ye veya demir gibi ⁺3'e sahip olan periyodik tabloya ait Gruplar 8-12'den bir metaldir. Belirli yapılandırılmalarda örneğin metal, demir veya çinkodur.

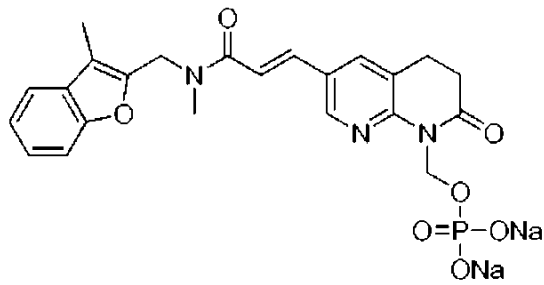
25 Yine bir başka yapılandırılma R_1 ve R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ ile temsil edilen hidrojen ve bir amonyum parçasından bağmsız olarak seçilmektedir. Belirli diğer yapılandırılmalarda R_1 veya R_2 'den biri, H'dir; R_1 'in H olması halinde R_2 , $N(R_3)_4^+$ (örn., $NH_3^+-(R_3)$,) ile temsil edilen bir amonyum parçasıdır veya R_2 'nin H olması halinde R_1 , $N(R_3)_4^+$ (örn., $NH_3^+-(R_3)$,) ile temsil edilen amonyum parçasıdır. Alternatif olarak hem R_1 hem de R_2 'nin her biri, $NH_3^+-(R_3)$ olabilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda amonyum parçası, amonyum, metilamonyum, dimetilamonyum, etilamonyum, dietilamonyum, etanolamonyum, dietanolamonyum ve trietanolamonyumdan oluşan gruptan seçilmektedir.

30 Bazı yapılandırılmalarda, örneğin sağlanan bir bileşik, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



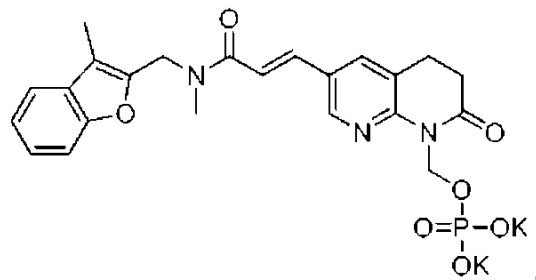
5 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-etanolamonyum tuzu; bileşik 10)

Diğer yapılandırılmalarda sağlanan bir bileşik, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



10

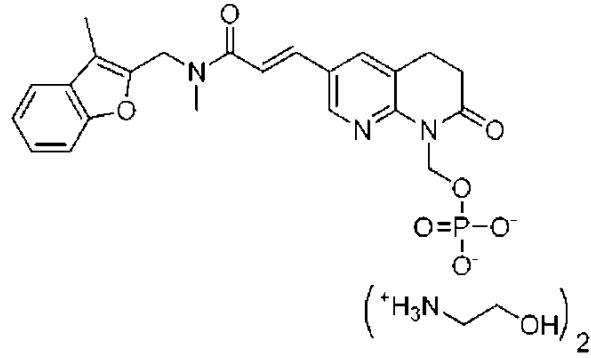
((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dizodyum tuzu; bileşik 9) veya bileşik:



15

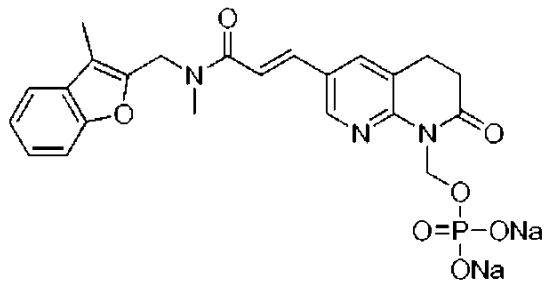
((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dipotasyum tuzu; bileşik 11)

Yine bir başka yapılandırılma temsili bir bileşik, aşağıdaki şekildedir



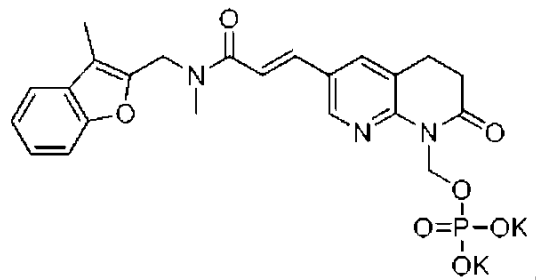
5 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-etanolamonyum tuzu; bileşik 10)

Diğer yapılandırılmalarda sağlanan bir bileşik, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



10

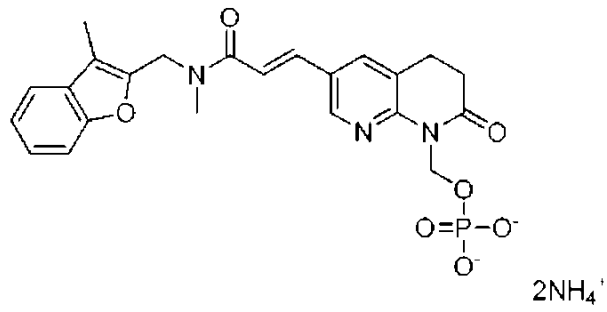
((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dizodyum tuzu; bileşik 9) veya bileşik:



15

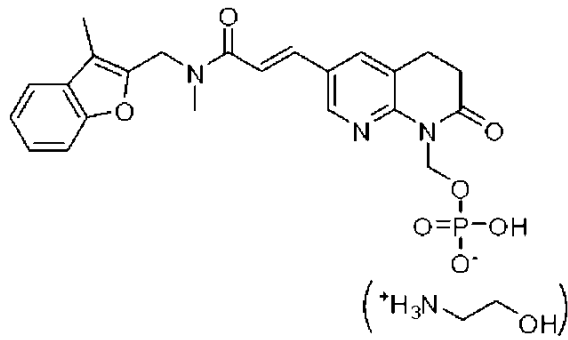
((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dipotasyum tuzu; bileşik 11)

Yine bir başka yapılandırılma temsili bir bileşik, aşağıdaki şekildedir



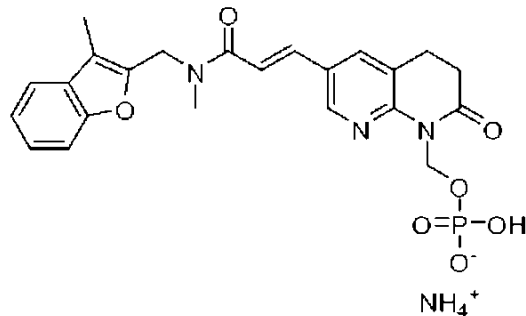
5 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-amonyum tuzu; bileşik 14)

Burada sağlanan örnek niteliğindeki bileşikler, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



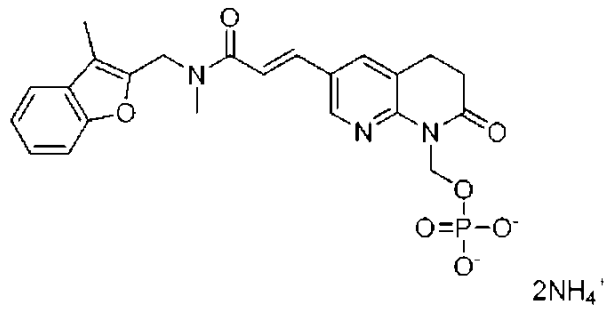
10

((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monoetanolamonyum tuzu);



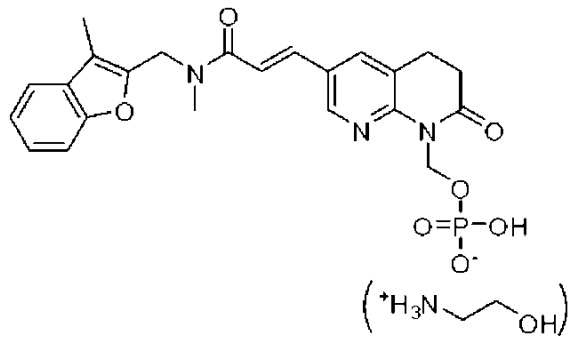
15

((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monoamonyum tuzu);



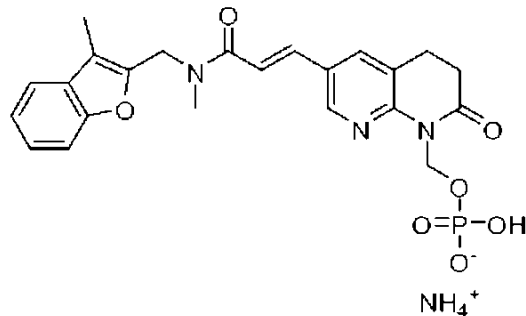
5 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-amonyum tuzu; bileşik 14)

Burada sağlanan örnek niteliğindeki bileşikler, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:



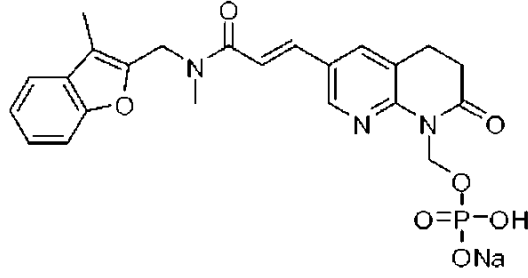
10

((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monoetanolamonyum tuzu);



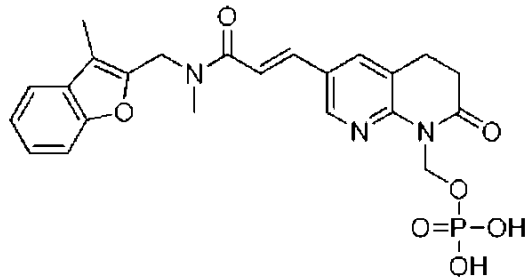
15

((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monoamonyum tuzu);



((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-yl)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monosodyum tuzu), ve:

5



((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil fosfat, bileşik V).

10

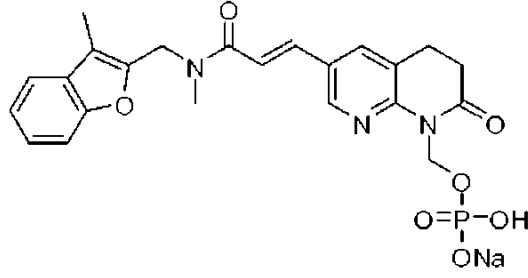
Belirli yapılandırmalarda, örneğin burada açığanan bileşikler, uygulandığında (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid (bileşik IV) veya bunun tuzları ile karşılaştırıldığında gelişmiş biyoyararlanım profillerine sahiptir. Örneğin burada açığanan bileşikler, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunların tuzları ile karşılaştırıldığında en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat fazla biyoyararlanıma sahip olabilmektedir.

15

Belirli yapılandırmalarda, örneğin burada açığanan bileşikler, uygulandığında (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu ile karşılaştırıldığında gelişmiş biyoyararlanım profillerine sahiptir. Örneğin burada açığanan bileşikler, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu veya bunların tuzları ile karşılaştırıldığında en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat fazla biyoyararlanıma (örn., oral biyoyararlanım)

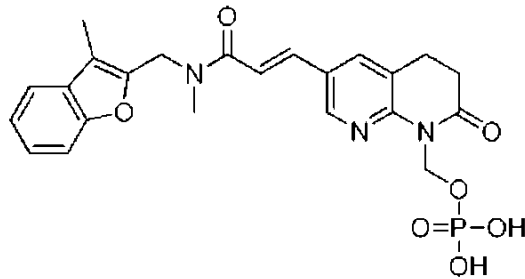
20

25



((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-yl)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monosodyum tuzu), ve:

5



((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil fosfat, bileşik V).

10

Belirli yapılandırmalarda, örneğin burada açığanan bileşikler, uygulandığında (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid (bileşik IV) veya bunun tuzları ile karşılaştırıldığında gelişmiş biyoyararlanım profillerine sahiptir. Örneğin burada açığanan bileşikler, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunların tuzları ile karşılaştırıldığında en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat fazla biyoyararlanıma sahip olabilmektedir.

15

Belirli yapılandırmalarda, örneğin burada açığanan bileşikler, uygulandığında (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu ile karşılaştırıldığında gelişmiş biyoyararlanım profillerine sahiptir. Örneğin burada açığanan bileşikler, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik tuzu veya bunların tuzları ile karşılaştırıldığında en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat fazla biyoyararlanıma (örn., oral biyoyararlanım)

20

25

sahip olabilmektedir.

Bir başka yönde, burada açılanan bileşikleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir eksipiyana içeren farmasötik bileşim burada açılmaktadır

5

Belirli yapılandırılmalarda bileşim, bunlardan biri için formüle edilmektedir: intravenöz uygulama, enjekte edilebilen uygulama, topikal uygulama, sistemik uygulama, respiratuar epitelyuma aerosol uygulama veya oral uygulama. Örneğin burada açılanan bir bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyana veya oral uygulama için uygun taşıyıcı,

10 intravenöz uygulamayı subkutanöz uygulamayı intranazal uygulamayı içeren bir bileşim veya inhalasyon için uygun bir bileşim sağlanmaktadır

Yöntemler

15 Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği içeren farmasötik bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik yöntemler açılmaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği kapsayan bir farmasötik
20 bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılmaktadır, burada bileşik söz konusu hastaya uygulandığında, uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra, bir molar temelde, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları aynı miktar uygulanması ile elde edilene göre en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7
25 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat daha yüksek bir ortalama plazma seviyesi sağlamaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği kapsayan bir farmasötik bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem
30 açılmaktadır, burada açılanan bileşik söz konusu hastaya uygulandığında, uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra, bir molar temelde, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik asit tuzunun aynı miktar uygulanması ile elde edilene göre en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat daha yüksek bir
35 (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-

sahip olabilmektedir.

Bir başka yönde, burada açılanan bileşikleri ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir eksipiyana içeren farmasötik bileşim burada açılmaktadır

5

Belirli yapılandırılmalarda bileşim, bunlardan biri için formüle edilmektedir: intravenöz uygulama, enjekte edilebilen uygulama, topikal uygulama, sistemik uygulama, respiratuar epitelyuma aerosol uygulama veya oral uygulama. Örneğin burada açılanan bir bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyana veya oral uygulama için uygun taşıyıcı,

10 intravenöz uygulamayı subkutanöz uygulamayı intranazal uygulamayı içeren bir bileşim veya inhalasyon için uygun bir bileşim sağlanmaktadır

Yöntemler

15 Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği içeren farmasötik bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik yöntemler açılmaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği kapsayan bir farmasötik
20 bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılmaktadır, burada bileşik söz konusu hastaya uygulandığında, uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra, bir molar temelde, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamid veya bunun tuzları aynı miktar uygulanması ile elde edilene göre en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7
25 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat daha yüksek bir ortalama plazma seviyesi sağlamaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği kapsayan bir farmasötik bileşimin uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem
30 açılmaktadır, burada açılanan bileşik söz konusu hastaya uygulandığında, uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra, bir molar temelde, (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamidin p-toluensülfonik asit tuzunun aynı miktar uygulanması ile elde edilene göre en az 2 kat, en az 3 kat, en az 4 kat, en az 5 kat, en az 7 kat, en az 8 kat, en az 9 kat, en az 10 kat veya en az 20 kat daha yüksek bir
35 (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-

il)akrilamid ortalama plazma seviyesini sağlamaktadır Belirli yapılandırmalarda hasta, bir insandır

Burada ayrıca, buna ihtiyaç duyan bir hastaya bir açılanmış bileşik uygulanmasııçeren
5 kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya inhalasyon ile açılanmış bir bileşiği içeren bir bileşimin farmasötik olarak etkili bir miktarında uygulanmasııçeren kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır Alternatif olarak, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin oral olarak, rektal olarak veya parenteral olarak uygulanmasııçeren kistik fibrozisin tedavisine
10 yönelik bir yöntem açılanmaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin uygulanmasııçeren bir S. aureus enfeksiyonunun (örn., bir metisilin-dirençli S. aureus enfeksiyonu) tedavisine yönelik yöntemler açılanmaktadır Diğer tasarlanmış yöntemler, buna ihtiyaç duyan bir hastaya
15 (örn., kistik fibrozisten muzdarip olan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin farmasötik olarak etkili bir miktarında uygulanmasııçeren H. influenza ve/veya P. aeruginosa enfeksiyonunun tedavisini kapsamaktadır

Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği, örn., bileşik 10'u
20 içeren bir bileşimin iç organlar vasıtasıyla (örn., oral olarak) uygulanmasııçeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılanmaktadır Bu tür yöntemler ayrıca, burada açıklanmış üzere ayrı bir dozaj formunda ek bir antibakteriyel veya antibiyotik ajanı uygulanmasııçerebilmektedir. Ayrıca burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği, örn., bileşik 10'u içeren bir bileşimin parenteral olarak (örn.,
25 intravenöz olarak, intramüsküler olarak veya subkutanöz olarak) uygulanmasııçeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılanmaktadır Bazı yapılandırmalarda, açılanmış bir bileşiğin farmasötik olarak etkili bir miktarında sistemik olarak uygulanmasıyla bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik yöntemler tasarlanmaktadır

30

“Sistemik uygulama,” “sistemik olarak uygulanan,” “periferik uygulama” ve “periferik olarak uygulanan” terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve doğrudan merkezi sinir sisteminin yerine, hastanın sisteminin içine girecek şekilde bir süje bileşimi, terapötik veya başka malzemenin uygulanmasıa atıfta bulunmaktadır ve dolayısıyla metabolizma ve diğer benzer proseslere,
35 örneğin subkutanöz uygulamaya tabi tutulmaktadır

il)akrilamid ortalama plazma seviyesini sağlamaktadır Belirli yapılandırmalarda hasta, bir insandır

Burada ayrıca, buna ihtiyaç duyan bir hastaya bir açılanmış bileşik uygulanmasııçeren
5 kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya inhalasyon ile açılanmış bir bileşiği içeren bir bileşimin farmasötik olarak etkili bir miktarında uygulanmasııçeren kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır Alternatif olarak, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin oral olarak, rektal olarak veya parenteral olarak uygulanmasııçeren kistik fibrozisin tedavisine
10 yönelik bir yöntem açılanmaktadır

Burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin uygulanmasııçeren bir S. aureus enfeksiyonunun (örn., bir metisilin-dirençli S. aureus enfeksiyonu) tedavisine yönelik yöntemler açılanmaktadır Diğer tasarlanmış yöntemler, buna ihtiyaç duyan bir hastaya
15 (örn., kistik fibrozisten muzdarip olan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin farmasötik olarak etkili bir miktarında uygulanmasııçeren H. influenza ve/veya P. aeruginosa enfeksiyonunun tedavisini kapsamaktadır

Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği, örn., bileşik 10'u
20 içeren bir bileşimin iç organlar vasıtasıyla (örn., oral olarak) uygulanmasııçeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılanmaktadır Bu tür yöntemler ayrıca, burada açıklanmış üzere ayrı bir dozaj formunda ek bir antibakteriyel veya antibiyotik ajanı uygulanmasııçerebilmektedir. Ayrıca burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği, örn., bileşik 10'u içeren bir bileşimin parenteral olarak (örn.,
25 intravenöz olarak, intramüsküler olarak veya subkutanöz olarak) uygulanmasııçeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik bir yöntem açılanmaktadır Bazı yapılandırmalarda, açılanmış bir bileşiğin farmasötik olarak etkili bir miktarında sistemik olarak uygulanmasıyla bir bakteriyel enfeksiyonun tedavisine yönelik yöntemler tasarlanmaktadır

30

“Sistemik uygulama,” “sistemik olarak uygulanan,” “periferik uygulama” ve “periferik olarak uygulanan” terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve doğrudan merkezi sinir sisteminin yerine, hastanın sisteminin içine girecek şekilde bir süje bileşimi, terapötik veya başka malzemenin uygulanmasıa atıfta bulunmaktadır ve dolayısıyla metabolizma ve diğer benzer proseslere,
35 örneğin subkutanöz uygulamaya tabi tutulmaktadır

“Parenteral uygulama” ve “parenteral olarak uygulanan” terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve genellikle enjeksiyon ile iç organlar ve topikal uygulama dışında uygulama modları atfedilebilir bulunmakta ve sınıflama olmaksızın intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intratekal, intrakapsüler, intraorbital, intrakardiyak, intradermal, intraperitoneal, transtrekal, subkutanöz, subkütiküler, intra-artiküler, subkapsüler, subaraknoid, intraspinal ve intrasternal enjeksiyon ve infüzyonu kapsamaktadır

Topikal uygulama, örneğin bir açılanmış bileşiğin topikal olarak etkili bir miktarı içeren bir oftalmik bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem ayrıca tasarlanmaktadır

Belirli yapılandırılmalarda tasarlanmış yöntemlerin, açılanmış bir bileşiği içeren bir bileşimin (örn., bir aerosolleşen, pH tamponlu bileşim) inhalasyonu veya intratrakeal damlatma ile uygulamayı içerebildiği takdir edilecektir. “Solunan uygulama” terimi, uygun biçimde boyutlandırılmış partiküllerin büyük ölçüde özdeş bir dağılımı, burnun respiratuar epitelyumu, merkezi havayolları akciğerin periferik yönü ve/veya akciğerin alveolar bölgesine uygulanmasını kapsamaktadır. Bu tür partiküller, hastaya yerleştirilebilmektedir ve/veya uygun bir cihaz kullanılarak üretilmektedir.

Açılan yöntemler ayrıca, bir veya daha fazla ek ajan uygulanmasını kapsayabilmektedir, örn., ayrıca bir veya daha fazla başka antibiyotik ajan uygulanmasını içerebilmektedir. Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği etkili bir miktar uygulanması ve ayrıca şunlardan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla antibiyotik ajan veya antibakteriyel ajan (eş zamanlı olarak veya sıralı olarak) uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açılanmaktadır vankomisin, klindamisin, makrolidler, linezolid, sülfametaksazol (ve/veya diğer sülfajenler), sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklinler, glisilsiklinler, tobramisin, arbekasin, tentamisin, kinolonlar (örn., siprofloksin, levofloksin gibi florokinolonlar) veya plöromutilin ve bunların kombinasyonları. Örneğin burada, açılanmış bir bileşiğin etkili bir miktarı topikal olarak uygulanması ve isteğe bağlı olarak ayrıca bir florokinolon ve/veya bir aminoglikozid uygulanması içeren bir oftalmik bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır. Bir başka yapılandırılma burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin etkili bir miktar uygulanması ve ayrıca şunlardan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan (eş zamanlı olarak veya sıralı olarak)

“Parenteral uygulama” ve “parenteral olarak uygulanan” terimleri, teknikte kabul edilmektedir ve genellikle enjeksiyon ile iç organlar ve topikal uygulama dışında uygulama modları atfedilebilir bulunmaktadırlar ve sınıflama olmaksızın intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intratekal, intrakapsüler, intraorbital, intrakardiyak, intradermal, intraperitoneal, transtreakeal, subkutanöz, subkütiküler, intra-artiküler, subkapsüler, subaraknoid, intraspinal ve intrasternal enjeksiyon ve infüzyonu kapsamaktadır.

Topikal uygulama, örneğin bir açılanmış bileşiğin topikal olarak etkili bir miktarı içeren bir oftalmik bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem ayrıntılı olarak tasarlanmaktadır.

Belirli yapılandırılmalarda tasarlanmış yöntemlerin, açılanmış bir bileşiği içeren bir bileşimin (örn., bir aerosolleşen, pH tamponlu bileşim) inhalasyonu veya intratrakeal damlatma ile uygulamayı içerebildiği takdir edilecektir. “Solunan uygulama” terimi, uygun biçimde boyutlandırılmış partiküllerin büyük ölçüde özdeş bir dağılımı, burnun respiratuar epitelyumu, merkezi havayolları akciğerin periferik yönü ve/veya akciğerin alveolar bölgesine uygulanmasını kapsamaktadır. Bu tür partiküller, hastaya yerleştirilebilmektedir ve/veya uygun bir cihaz kullanılarak üretilmektedir.

Açılan yöntemler ayrıntılı olarak, bir veya daha fazla ek ajan uygulanmasını kapsayabilmektedir, örneğin, ayrıntılı olarak bir veya daha fazla başka antibiyotik ajan uygulanmasını içerebilmektedir. Örneğin burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiği etkili bir miktar uygulanması ve ayrıntılı olarak şunlardan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla antibiyotik ajan veya antibakteriyel ajan (eş zamanlı olarak veya sıralı olarak) uygulanması içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açılanmaktadır vankomisin, klindamisin, makrolidler, linezolid, sülfametaksazol (ve/veya diğer sülfonamid ajanlar), sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklinler, glisilsiklinler, tobramisin, arbekasin, tentamisin, kinolonlar (örn., siprofloksin, levofloksin gibi florokinolonlar) veya plöromutilin ve bunların kombinasyonları. Örneğin burada, açılanmış bir bileşiğin etkili bir miktarı topikal olarak uygulanması ve isteğe bağlı olarak ayrıntılı olarak bir florokinolon ve/veya bir aminoglikozid uygulanması içeren bir oftalmik bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır. Bir başka yapılandırılma burada, buna ihtiyaç duyan bir hastaya açılanmış bir bileşiğin etkili bir miktar uygulanması ve ayrıntılı olarak şunlardan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan (eş zamanlı olarak veya sıralı olarak)

uygulanmasında içeren kistik fibrozisin tedavi edilmesi veya iyileştirilmesine yönelik bir yöntem açılanmaktadır. aztreonam, levofloksin, vankomisin, linezolid, sülfametaksazol (ve/veya başka sülf a ajanlar) tobramisin, gentamisin, kinolon (örn., florokinolon) ve bunların kombinasyonları

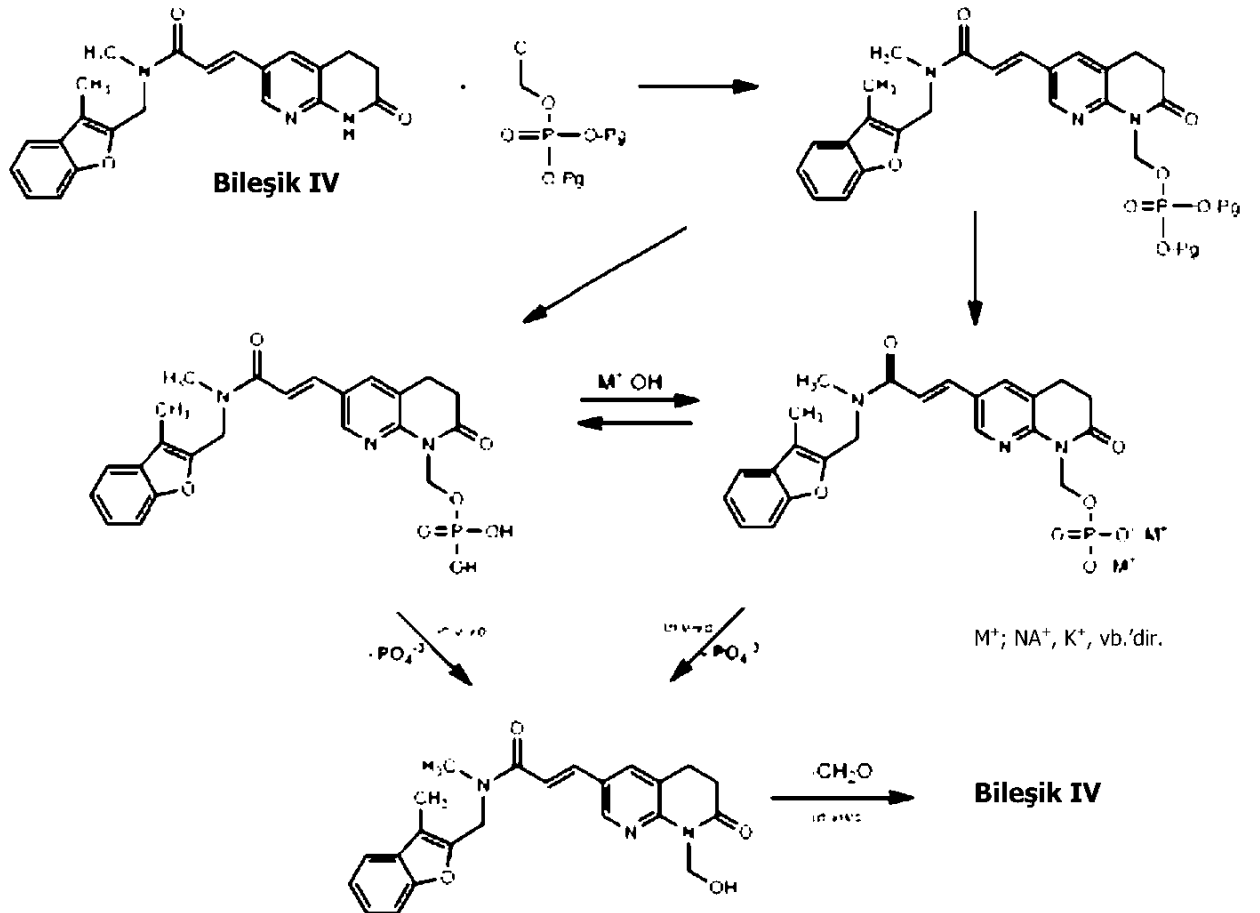
5

Tarifi nimenin bir başka yönü, açılanmış bileşikler ve bunların kullanıldığı yönelik talimatları içeren farmasötik bileşimi içeren bir kit ile ilgilidir.

Şema 1, örnek niteliğindeki bir sentetik yolu ve açılanmış bileşiklerin, biyolojik olarak aktif forma, bileşik IV'e in vivo işlenmesine yönelik önerilmiş mekanizmayı göstermektedir. Açılanan bileşikler, bir suda çözünür kimyasal formda uygulanabilmektedir. Uygulandığında suda çözünür bileşik, örneğin şema 1'de gösterildiği üzere sistemik sirkülasyon ve bileşik IV'ün aktif antibakteriyeline ait diğer ekstrasellüler akışkan bölmelerde in-vivo metabolize edilmektedir:

15

Şema 1



uygulanmasında içeren kistik fibrozisin tedavi edilmesi veya iyileştirilmesine yönelik bir yöntem açılanmaktadır. aztreonam, levofloksın, vankomisin, linezolid, sülfametaksazol (ve/veya başka sülf a ajanlar) tobramisin, gentamisin, kinolon (örn., florokinolon) ve bunların kombinasyonları

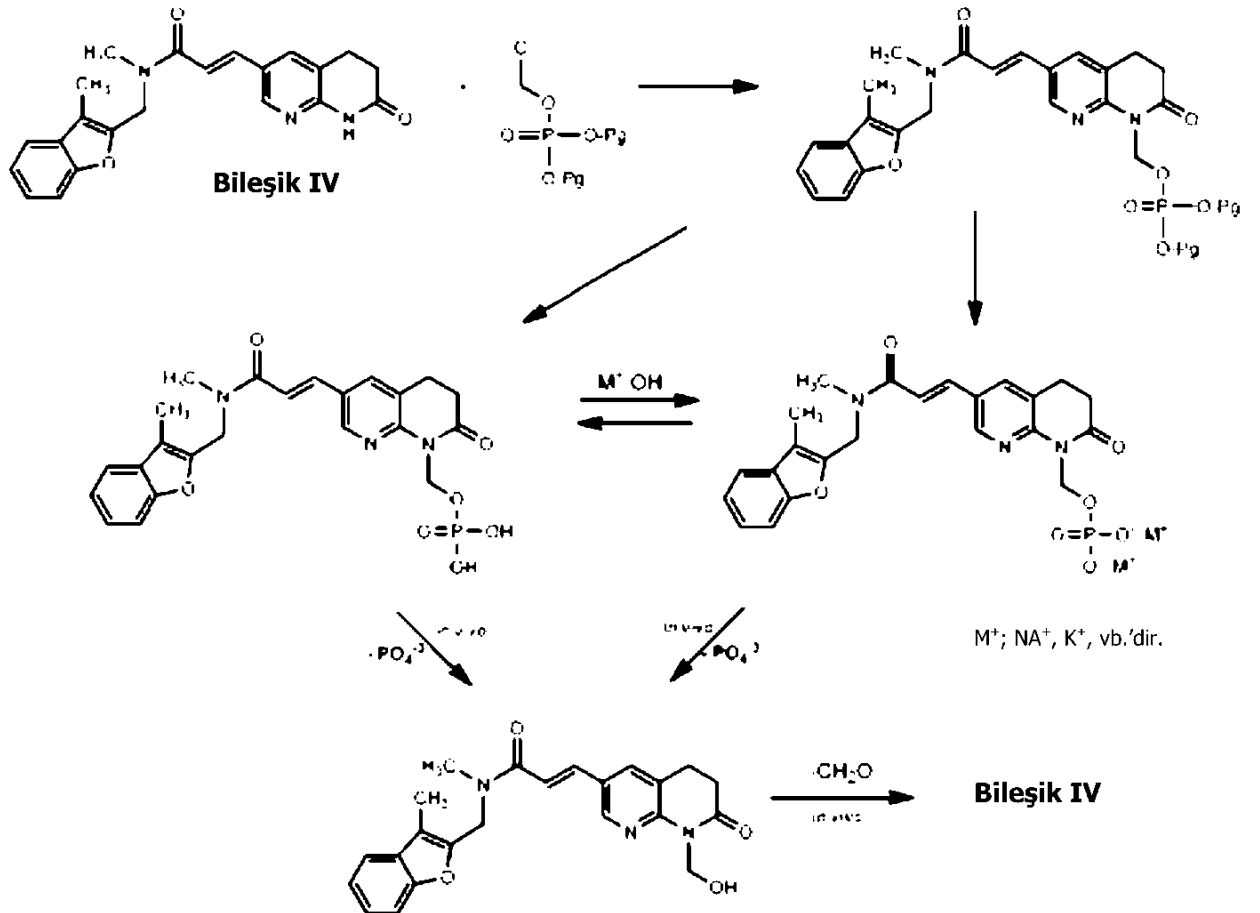
5

Tarifi nimenin bir başka yönü, açılanmış bileşikler ve bunların kullanımı na yönelik talimatlar içeren farmasötik bileşimi içeren bir kit ile ilgilidir.

Şema 1, örnek niteliğindeki bir sentetik yolu ve açılanmış bileşiklerin, biyolojik olarak aktif forma, bileşik IV'e in vivo işlenmesine yönelik önerilmiş mekanizmayı göstermektedir. Açılanan bileşikler, bir suda çözünür kimyasal formda uygulanabilmektedir. Uygulandı ğında suda çözünür bileşik, örneğin şema 1'de gösterildiği üzere sistemik sirkülasyon ve bileşik IV'ün aktif antibakteriyeline ait diğer ekstrasellüler akışkan bölmelerde in-vivo metabolize edilmektedir:

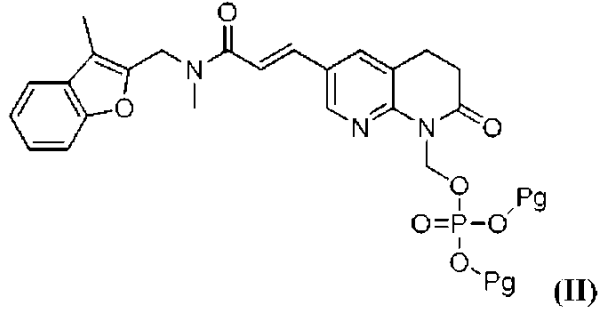
15

Şema 1

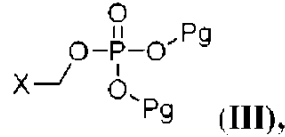


Yine tarifnamenin bir başka yönü, burada açılan bileşiklerin hazırlanması yönelik bir yöntem ile ilgilidir. Belirli yapılarında tarifname, formül III'e ait fosfat bileşiğinin formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesini içeren formül II'ye ait bir bileşiğin hazırlanması yönelik bir yöntem ile ilgilidir, burada formül II, aşağıdaki ile temsile edilmektedir:

5



Formül III, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

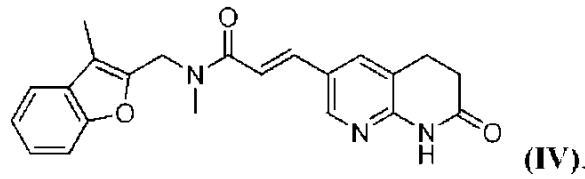


10

burada:

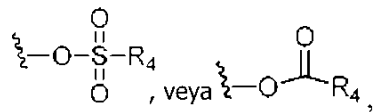
X, ayrı bir grubu temsil etmektedir; Pg, 3 ekli istemde belirtildiği üzere bir koruma grubunu temsil etmektedir. Formül IV, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

15



Belirli yapılarında X, bir halojendir,

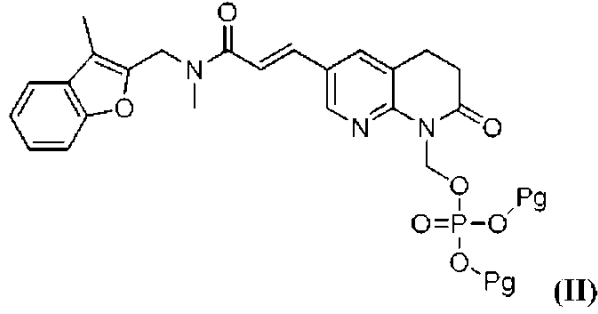
20



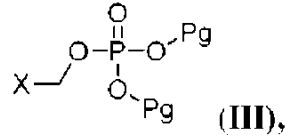
burada R₄, alkil, aril, aralkil, veya haloalkildir. Diğer yapılarında X, halojendir. Belirli

Yine tarifnamenin bir başka yönü, burada açılan bileşiklerin hazırlanması yönelik bir yöntem ile ilgilidir. Belirli yapılarında tarifname, formül III'e ait fosfat bileşiğinin formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesini içeren formül II'ye ait bir bileşiğin hazırlanması yönelik bir yöntem ile ilgilidir, burada formül II, aşağıdaki ile temsile edilmektedir:

5



Formül III, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

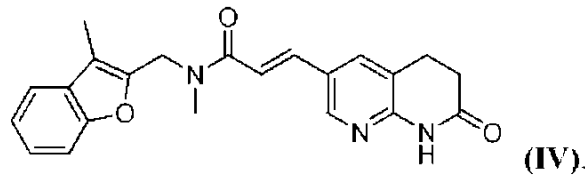


10

burada:

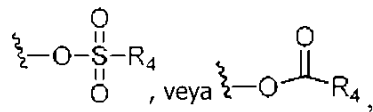
X, ayrı bir grubu temsil etmektedir; Pg, 3 ekli istemde belirtildiği üzere bir koruma grubunu temsil etmektedir. Formül IV, aşağıdaki ile temsil edilmektedir:

15



Belirli yapılarında X, bir halojendir,

20



burada R₄, alkil, aril, aralkil, veya haloalkildir. Diğer yapılarında X, halojendir. Belirli

diğer yapılandırılmalarda X, klorürdür.

Pg, C₁₋₆alkil-Si(R₅)₃'tür, burada R₅, C₁₋₆alkildir. Diğer yapılandırılmalarda Pg, -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃'tür.

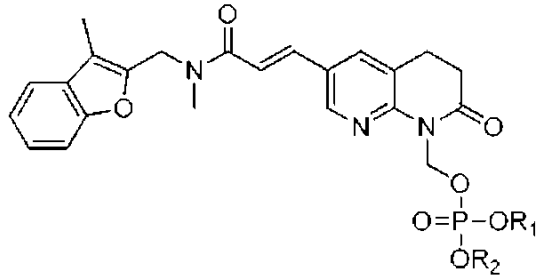
5

Formül III'e ait fosfat bileşiğinin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesinin, bir çözücü, örn., dimetilformamid (DMF) ve/veya tetrahidrofuran (THF) varlığında gerçekleştirilebildiği takdir edilecektir. Formül III'e ait fosfat bileşiğinin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesi ayrıca, potasyum t-bütoksit (KOtBu) ve/veya NaH gibi bir baz eklenmesini içerebilmektedir.

10

Belirli yapılandırılmalarda yöntem ayrıca, bir Bronsted asidi (örneğin trifloroasetik asit) ve formülün bir bileşiğini sağlamak için örn., formül II'ye ait bir bileşiğin temas ettirilmesini içermektedir:

15



burada R₁ ve R₂, yukarıda açıklanmaktadır

20 Bileşiklerin Toksikolojisi

Akut toksisite, fareler ve kemirgenlerde artan dozlarla kullanılmasıyla değerlendirilebilmektedir. İnhibitörlerin terapötik penceresini tahmin etmeye başlamak için ve toksisitenin potansiyel hedef organizmasından anlamak için tekli dozun ardından fareler ve/veya sıçanlarda keşifçi akut toksisite üstlenilebilmektedir. Aday seçimi yaklaşığa bu çalışmalar, çok dozlu çalışmalarda düzgün dozlarla seçimine yönelik rehberlik sağlayabilmektedir, bunun yanı sıra toksisitelerde herhangi bir türe özgü farklılıklar kurabilmektedir. Bu çalışmalar, düzgün dozajlarla elde edildiğini temin etmek için rutin farmakokinetik (PK) ölçümlerle birleştirilebilmektedir. Genellikle, ana toksik ancak ölümcül olmayan etkilere neden olan daha yüksek dozlar aracılığıyla etkiye sahip olmayan bir aralıktır

30

diğer yapılandırılmalarda X, klorürdür.

Pg, C₁₋₆alkil-Si(R₅)₃'tür, burada R₅, C₁₋₆alkildir. Diğer yapılandırılmalarda Pg, -(CH₂)₂-Si(CH₃)₃'tür.

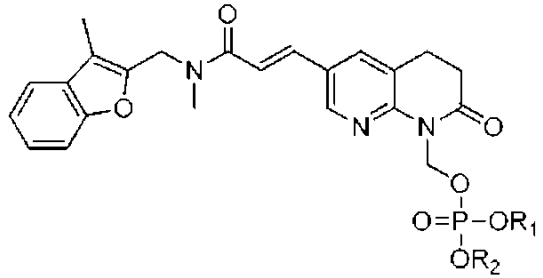
5

Formül III'e ait fosfat bileşiğinin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesinin, bir çözücü, örn., dimetilformamid (DMF) ve/veya tetrahidrofuran (THF) varlığında gerçekleştirilebildiği takdir edilecektir. Formül III'e ait fosfat bileşiğinin, formül IV'e ait bir bileşik ile temas ettirilmesi ayrıca, potasyum t-bütoksit (KOtBu) ve/veya NaH gibi bir baz eklenmesini içerebilmektedir.

10

Belirli yapılandırılmalarda yöntem ayrıca, bir Bronsted asidi (örneğin trifloroasetik asit) ve formülün bir bileşiğini sağlamak için örn., formül II'ye ait bir bileşiğin temas ettirilmesini içermektedir:

15



burada R₁ ve R₂, yukarıda açıklanmaktadır

20 Bileşiklerin Toksikolojisi

Akut toksisite, fareler ve kemirgenlerde artan dozlarla kullanılmasıyla değerlendirilebilmektedir. İnhibitörlerin terapötik penceresini tahmin etmeye başlamak için ve toksisitenin potansiyel hedef organizmasından anlamak için tekli dozun ardından fareler ve/veya sıçanlarda keşifçi akut toksisite üstlenilebilmektedir. Aday seçimi yaklaştıkça bu çalışmalar, çok dozlu çalışmalarda düzgün dozlarla seçimine yönelik rehberlik sağlayabilmektedir, bunun yanı sıra toksisitelerde herhangi bir türe özgü farklılıklar kurabilmektedir. Bu çalışmalar, düzgün dozajlarla elde edildiğini temin etmek için rutin farmakokinetik (PK) ölçümlerle birleştirilebilmektedir. Genellikle, ana toksik ancak ölümcül olmayan etkilere neden olan daha yüksek dozlar aracılığıyla etkiye sahip olmayan bir aralıktır

30

kapsadığı tahmin edilen 3-4 doz seçilecektir. Hayvanlar, vücut ağırlığı, davranış ve gıda tüketimi üzerindeki etkileri için gözlemlenecektir ve ötanazinin ardından hematoloji, kan kimyası, idrar tahlili, organ ağırlığı, gros patoloji ve histopatoloji üstlenilecektir.

5 Sitotoksosite tahlilleri

Yeni bileşiklerin sitotoksitesi, imalatçının talimatlarına göre Alamar Blue tahlili ile değerlendirilebilmektedir. 96 çukurcuklu plakalarda büyüyen insan hücre hatları (örn., Jurkat), test edilen bileşiklerin seri seyreltilerine maruz bırakılabilmektedir. Alamar Blue eklenmesinin ardından hücre yaşayabilirliği, 570 nm ve 600 nm’de Alamar Blue’nun indirgenmiş ve oksitlenmiş formlarının absorbans ölçülerek belirlenebilmektedir. Sitotoksosite, hücre yaşayabilirliğinde %50’lik bir indirgenmeye neden olan konsantrasyon olan LD₅₀ olarak rapor edilebilmektedir.

15 Dozajlar

Herhangi bir açılanan bileşimin dozajı, semptomlara, hastanın yaşı ve vücut ağırlığına, tedavi edilecek veya önlenecek bozukluğun niteliği ve şiddetine, uygulama yoluna ve buluşun bileşim formuna bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Buluşun formülasyonlarından herhangi biri, bir tekli doz halinde veya bölünmüş dozlar halinde uygulanabilmektedir. Bileşimlere yönelik dozajlar, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen veya burada öğretilen tekniklerle kolaylıkla belirlenebilmektedir.

Belirli yapılandırımlarda buluşun bileşiklerinin dozajı genellikle kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.01 ng ila yaklaşık 10 g aralığında, spesifik olarak kg başına yaklaşık 1 ng ila yaklaşık 0.1 g aralığında ve daha spesifik olarak kg başına yaklaşık 100 ng ila yaklaşık 10 mg aralığında olacaktır.

Etkili bir doz veya miktar ve formülasyonun uygulanması zamanlanması dair herhangi bir olası etkinin, tarifnamenin herhangi bir belirli bileşimi için tanımlanabilmesi gerekebilmektedir. Bu, bir veya daha fazla hayvan grubu kullanılarak (tercihen grup başına en az 5 hayvan) veya uygun olduğu takdirde insan denemelerinde burada açıldığında üzere rutin deney ile gerçekleştirilebilmektedir. Herhangi bir buluşun bileşimi ve tedavi veya önleme yönteminin etkililiği, bileşimin uygulanması ve bir veya daha fazla uygulanabilir belirti ölçülerek uygulama etkisinin değerlendirilmesi ve bu belirtilerin tedavi sonrası değerlerinin,

kapsadığı tahmin edilen 3-4 doz seçilecektir. Hayvanlar, vücut ağırlığı, davranış ve gıda tüketimi üzerindeki etkileri için gözlemlenecektir ve ötanazinin ardından hematoloji, kan kimyası, idrar tahlili, organ ağırlığı, gros patoloji ve histopatoloji üstlenilecektir.

5 Sitotoksosite tahlilleri

Yeni bileşiklerin sitotoksitesisi, imalatçının talimatlarına göre Alamar Blue tahlili ile değerlendirilebilmektedir. 96 çukurcuklu plakalarda büyüyen insan hücre hatları (örn., Jurkat), test edilen bileşiklerin seri seyreltilerine maruz bırakılabilmektedir. Alamar Blue eklenmesinin ardından hücre yaşayabilirliği, 570 nm ve 600 nm’de Alamar Blue’nun indirgenmiş ve oksitlenmiş formlarının absorbans ölçülerek belirlenebilmektedir. Sitotoksosite, hücre yaşayabilirliğinde %50’lik bir indirgenmeye neden olan konsantrasyon olan LD₅₀ olarak rapor edilebilmektedir.

15 Dozajlar

Herhangi bir açılanan bileşimin dozajı, semptomlara, hastanın yaşı ve vücut ağırlığına, tedavi edilecek veya önlenecek bozukluğun niteliği ve şiddetine, uygulama yoluna ve buluşun bileşim formuna bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Buluşun formülasyonlarından herhangi biri, bir tekli doz halinde veya bölünmüş dozlar halinde uygulanabilmektedir. Bileşimlere yönelik dozajlar, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen veya burada öğretilen tekniklerle kolaylıkla belirlenebilmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda buluşun bileşiklerinin dozajı genellikle kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.01 ng ila yaklaşık 10 g aralığında, spesifik olarak kg başına yaklaşık 1 ng ila yaklaşık 0.1 g aralığında ve daha spesifik olarak kg başına yaklaşık 100 ng ila yaklaşık 10 mg aralığında olacaktır.

Etkili bir doz veya miktar ve formülasyonun uygulanması zamanlanması dair herhangi bir olası etkinin, tarifnamenin herhangi bir belirli bileşimi için tanımlanabilmesi gerekebilmektedir. Bu, bir veya daha fazla hayvan grubu kullanılarak (tercihen grup başına en az 5 hayvan) veya uygun olduğu takdirde insan denemelerinde burada açıldığında üzere rutin deney ile gerçekleştirilebilmektedir. Herhangi bir buluşun bileşimi ve tedavi veya önleme yönteminin etkililiği, bileşimin uygulanması ve bir veya daha fazla uygulanabilir belirti ölçülerek uygulama etkisinin değerlendirilmesi ve bu belirtilerin tedavi sonrası değerlerinin,

tedaviden önce aynı belirtilerin değerleri ile karşılaştırılması ile değerlendirilebilmektedir.

5 Belirli bir hastada en etkili tedaviyi verebilen herhangi bir belirli buluş bileşiminin kesin uygulama süresi ve miktarı buluşun bir bileşiminin aktivitesi, farmakokinetiği ve biyoyararlanımı, hastanın fizyolojik durumuna (yaş, cinsiyet, hastalık türü ve aşaması, genel fiziksel durum, belirli bir dozaj ve ilaç türüne duyarlılık), uygulama yolu ve benzerine bağlı olacaktır. Burada sunulan yönergeler, tedavinin optimize edilmesi, örn., uygulamanın optimum süresi ve/veya miktarının belirlenmesi için kullanılabilmektedir, bu da süjenin izlenmesi ve dozaj ve/veya zamanlamanın ayarlanmasıyla oluşan daha fazla rutin deneyi gerektirmeyecektir.

15 Süje tedavi edilirken hastanın sağlığı, tedavi süreci esnasında önceden belirlenmiş zamanlarda ilgili belirtilerden bir veya daha fazlasının ölçülmesiyle izlenebilmektedir. Uygulama ve formülasyon bileşimi, miktarlar, süreleri dahil olmak üzere tedavi, bu tür izlemenin sonuçlarına göre optimize edilebilmektedir. Hasta, aynı parametreler ölçülerek gelişme derecesini belirlemek için periyodik olarak yeniden değerlendirilebilmektedir. Uygulanan buluşun bileşiminin miktar(lar)ına yönelik ve muhtemelen uygulama süresinin yönelik ayarlamalar, bu yeniden değerlendirmelere bağlı olarak yapılabilmektedir.

20 Tedavi, bileşiğin optimum dozundan daha az olan daha küçük dozajlarla başlatılabilmektedir. Sonrasında dozaj, optimum terapötik etki elde edilene kadar küçük artışlarla artırılabilmektedir.

25 Buluşun bileşimlerinin kullanımı, bileşimlerde bulunan herhangi bir ajana yönelik gerekli dozajı azaltılabilmektedir çünkü farklı ajanların etkisinin başlangıcı ve süresi tamamlayıcı olabilmektedir.

30 Buluşun bileşimlerinin toksisite terapötik etkinliği, örn., LD₅₀ ve ED₅₀'nin belirlenmesi için hücre kültürleri veya deneysel hayvanlarda standart farmasötik prosedürler ile belirlenebilmektedir.

35 Hücre kültür testleri ve hayvan çalışmalarıyla elde edilen veriler, insanlarda kullanıma yönelik dozajın bir aralığında formüle etmede kullanılabilmektedir. Buluşun herhangi bir bileşiminin dozajı tercihen, çok az veya sıfır toksisiteye sahip ED₅₀ içeren kuşatıcı konsantrasyonların bir aralığında yer almaktadır. Dozaj, kullanılan dozaj formuna ve

tedaviden önce aynı belirtilerin değerleri ile karşılaştırılması ile değerlendirilebilmektedir.

5 Belirli bir hastada en etkili tedaviyi verebilen herhangi bir belirli buluş bileşiminin kesin uygulama süresi ve miktarı buluşun bir bileşiminin aktivitesi, farmakokinetiği ve biyoyararlanımı, hastanın fizyolojik durumuna (yaş, cinsiyet, hastalık türü ve aşaması, genel fiziksel durum, belirli bir dozaj ve ilaç türüne duyarlılık), uygulama yolu ve benzerine bağlı olacaktır. Burada sunulan yönergeler, tedavinin optimize edilmesi, örn., uygulamanın optimum süresi ve/veya miktarının belirlenmesi için kullanılabilmektedir, bu da süjenin izlenmesi ve dozaj ve/veya zamanlamanın ayarlanmasıyla oluşan daha fazla rutin deneyi gerektirmeyecektir.

15 Süje tedavi edilirken hastanın sağlığı, tedavi süreci esnasında önceden belirlenmiş zamanlarda ilgili belirtilerden bir veya daha fazlasının ölçülmesiyle izlenebilmektedir. Uygulama ve formülasyon bileşimi, miktarlar, süreleri dahil olmak üzere tedavi, bu tür izlemenin sonuçlarına göre optimize edilebilmektedir. Hasta, aynı parametreler ölçülerek gelişme derecesini belirlemek için periyodik olarak yeniden değerlendirilebilmektedir. Uygulanan buluşun bileşiminin miktar(lar)ına yönelik ve muhtemelen uygulama süresinin yönelik ayarlamalar, bu yeniden değerlendirmelere bağlı olarak yapılabilmektedir.

20 Tedavi, bileşiğin optimum dozundan daha az olan daha küçük dozajlarla başlatılabilmektedir. Sonrasında dozaj, optimum terapötik etki elde edilene kadar küçük artışlarla artırılabilmektedir.

25 Buluşun bileşimlerinin kullanımı, bileşimlerde bulunan herhangi bir ajana yönelik gerekli dozajı azaltılabilmektedir çünkü farklı ajanların etkisinin başlangıcı ve süresi tamamlayıcı olabilmektedir.

30 Buluşun bileşimlerinin toksisite terapötik etkinliği, örn., LD₅₀ ve ED₅₀'nin belirlenmesi için hücre kültürleri veya deneysel hayvanlarda standart farmasötik prosedürler ile belirlenebilmektedir.

35 Hücre kültür testleri ve hayvan çalışmalarıyla elde edilen veriler, insanlarda kullanıma yönelik dozajın bir aralığında formüle etmede kullanılabilmektedir. Buluşun herhangi bir bileşiminin dozajı tercihen, çok az veya sıfır toksisiteye sahip ED₅₀ içeren kuşatıcı konsantrasyonların bir aralığında yer almaktadır. Dozaj, kullanılan dozaj formuna ve

gerçekleştirilen uygulama yoluna bağlanan bu aralığın içinde değişiklik gösterebilmektedir. Tarifnamenin bileşimleri için terapötik olarak etkili doz, hücre kültürü tahlillerinden başlangıçta tahmin edilebilmektedir.

- 5 Ayrca burada, bir ikinci bileşene sahip açılanmış bileşiklerden bir veya daha fazlasını kapsayan bileşimler tasarlanmaktadır. Mevcut tarifnamenin bu tür bileşimlerinde ikinci bileşenler, genellikle bir açılanmış bileşiğin dışında bir antibiyotik ajandır. Ayrca FabI inhibitörleri veya antibiyotik ajanları kapsayan ek bileşenler mevcut olabilmektedir. Burada açılanan tedavinin tasarlanmış yöntemleri, bazı yapılandırılmalarda, ayrıca aşağıda açılanan
- 10 gibi bir başka ajanın uygulanmasını içerebilmektedir. Örneğin, bir açılanmış bileşik uygulanmasını içeren ve ayrıca bir antibiyotik ajan veya aşağıda açılanan antibakteriyel ajanın uygulanmasını içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır
- 15 Tarifnamenin antibakteriyel bileşimlerinde kullanılabilen antibiyotik ajanların sınıflayıcı olmayan örnekleri, sefalosforinler, kinolonlar ve florokinolonlar, penisilinler, penisilinler ve beta laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, monobaktamlar, makrolidler ve linkozaminler glikopeptitler, rifampin, oksazolidononlar, tetrasiklinler, aminoflikositler, streptograminler, sülfonamidler ve diğerlerini kapsamaktadır. Her bir familya, pek çok üyeyi içermektedir.
- 20 Sefalosforinler ayrıca, jenerasyon ile kategorize edilebilmektedir. Jenerasyon ile sefalosforinlerin sınıflayıcı olmayan örnekleri, şunları kapsamaktadır Sefalosforinlerin - Birinci jenerasyon bileşiklerin örnekleri, Sefadroksil, Sefazolin, Sefaleksil, Sefalotin, Sefapirin ve Sefradini kapsamaktadır. İkinci jenerasyon bileşikler, Sefaklor, Sefamandol, Sefonisid,
- 25 Sefotetan, Sefoksitin, Sefprozil, Seftmetazol, Sefuroksim, Sefuroksim aksetil ve Lorasarbefi kapsamaktadır. Üçüncü jenerasyon, Sefinir, Seftibüten, Sefditoren, Sefetamet, Sefpodoksim, Sefprozil, Sefuroksim (aksetil), Sefuroksim (sodyum), Sefoperazon, Sefiksime, Sefotaksim, Sefpodoksime proksetil, Seftazidim, Seftizoksime ve Seftriaksonu kapsamaktadır. Dördüncü jenerasyon bileşikler, Sefepime kapsamaktadır
- 30 Kinolonlar ve florokinolonların sınıflayıcı olmayan örnekleri, Sinoksasin, Siprofloksasin, Enoksasin, Gatifloksasin, Grepafloksasin, Levofloksasin, Lomefloksasin, Moksifloksasin, Nalidiksik asit, Norfloksasin, Ofloksasin, Sparfloksasin, Trovafloksasin, Oksolinik asit, Gemifloksasin ve Perfloksasini kapsamaktadır

35

gerçekleştirilen uygulama yoluna bağlanan bu aralığın içinde değişiklik gösterebilmektedir. Tarifnamenin bileşimleri için terapötik olarak etkili doz, hücre kültürü tahlillerinden başlangıçta tahmin edilebilmektedir.

- 5 Ayrca burada, bir ikinci bileşene sahip açılanmış bileşiklerden bir veya daha fazlasını kapsayan bileşimler tasarlanmaktadır. Mevcut tarifnamenin bu tür bileşimlerinde ikinci bileşenler, genellikle bir açılanmış bileşiğin dışında bir antibiyotik ajandır. Ayrca FabI inhibitörleri veya antibiyotik ajanları kapsayan ek bileşenler mevcut olabilmektedir. Burada açılanan tedavinin tasarlanmış yöntemleri, bazı yapılandırılmalarda, ayrıca aşağıda açılanan
- 10 gibi bir başka ajanın uygulanmasını içerebilmektedir. Örneğin, bir açılanmış bileşik uygulanmasını içeren ve ayrıca bir antibiyotik ajan veya aşağıda açılanan antibakteriyel ajanın uygulanmasını içeren bir bakteriyel enfeksiyonun tedavi edilmesine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır
- 15 Tarifnamenin antibakteriyel bileşimlerinde kullanılabilen antibiyotik ajanların sınıflayıcı olmayan örnekleri, sefalosforinler, kinolonlar ve florokinolonlar, penisilinler, penisilinler ve beta laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, monobaktamlar, makrolidler ve linkozaminler glikopeptitler, rifampin, oksazolidononlar, tetrasiklinler, aminoflikositler, streptograminler, sülfonamidler ve diğerlerini kapsamaktadır. Her bir familya, pek çok üyeyi içermektedir.
- 20 Sefalosforinler ayrıca, jenerasyon ile kategorize edilebilmektedir. Jenerasyon ile sefalosforinlerin sınıflayıcı olmayan örnekleri, şunları kapsamaktadır Sefalosforinlerin - Birinci jenerasyon bileşiklerin örnekleri, Sefadroksil, Sefazolin, Sefaleksil, Sefalotin, Sefapirin ve Sefradini kapsamaktadır. İkinci jenerasyon bileşikler, Sefaklor, Sefamandol, Sefonisid,
- 25 Sefotetan, Sefoksitin, Sefprozil, Seftmetazol, Sefuroksim, Sefuroksim aksetil ve Lorasarbefi kapsamaktadır. Üçüncü jenerasyon, Sefinir, Seftibüten, Sefditoren, Sefetamet, Sefpodoksim, Sefprozil, Sefuroksim (aksetil), Sefuroksim (sodyum), Sefoperazon, Sefiksim, Sefotaksim, Sefpodoksim proksetil, Seftazidim, Seftizoksim ve Seftriaksonu kapsamaktadır. Dördüncü jenerasyon bileşikler, Sefepimi kapsamaktadır
- 30 Kinolonlar ve florokinolonların sınıflayıcı olmayan örnekleri, Sinoksasin, Siprofloksasin, Enoksasin, Gatifloksasin, Grepafloksasin, Levofloksasin, Lomefloksasin, Moksifloksasin, Nalidiksik asit, Norfloksasin, Ofloksasin, Sparfloksasin, Trovafloksasin, Oksolinik asit, Gemifloksasin ve Perfloksasini kapsamaktadır

35

Penisilinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amoksisilin, Ampisilin, Bakampisilin, Karbenisilin İndanil, Mezlosilin, Piperasilin ve Tikarsilin kapsamaktadır

Penisilinler ve beta laktamaz inhibitörlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amoksillin-Klavulanik Asit, Ampisilin-Sulbaktam, Benzilpenisilin, Kloksasilin, Dikloksasilin, Metisilin, Oksasilin, Penisilin G (Benzatin, Potasyum, Prokain), Penisilin V, Piperasilin+Tazobaktam, Tikarsilin+Klavulanik Asit ve Nafsilini kapsamaktadır Karbepenemlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, İmipenem-Silastatin ve Meropenemi kapsamaktadır

- 10 Bir monobaktamın sınırlayıcı olmayan bir örneği, Aztreonam kapsamaktadır Makrolidler ve linkosaminlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Azitromisin, Klaritromisin, Klindamisin, Diritromisin, Eritromisin, Linkomisin ve Troleandomisini kapsamaktadır Glikopeptitlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Teikoplanin ve Vankomisini kapsamaktadır Rifampinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Rifabütün, Rifamoin ve Rifapentini kapsamaktadır
- 15 Oksazolidononların sınırlayıcı olmayan bir örneği, Linezolidi kapsamaktadır Tetrasiklinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Demeklrosiklin, Doksisisiklin, Metasiklin, Minosiklin, Oksitetrasiklin, Tetrasiklin ve Klortetrasiklini kapsamaktadır

- Aminoglikozidlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amikasin, Arbakasin, Gentamisin, Kanamisin, Sisomisin, Arbekasin, Neomisin, Netilmisin, Streptomisin, Tobramisin ve Paromomisini kapsamaktadır Strepto-graminlerin sınırlayıcı olmayan bir örneği, Kinopristin+Dalpofristini kapsamaktadır
- 20

- Sülfonamidlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Mafenid, Gümüş Sülfadiazin, Sülfaktamid, Sülfadiazin, Sülfametaksazol, Sülfasazalin, Sülfisoksazol, Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Sülfametizolu kapsamaktadır
- 25

- Diğer antibiyotik ajanların sınırlayıcı olmayan örnekleri, Basitrasin, Kloramfenikol, Kolistemetat, Fosfomisin, İzoniazid, Metenamin, Metronidazol, Mupirosin, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Novobiyosin, Polimiksin B, Spektrinomisin, Tobramisin, Tifesiklin, Trimetoprim, Kolistin, Sikloserin, Kapreomisin, Pirazinamid, para-Aminosalisiklik asit ve Eritromisin etilsüksinat + sülfisoksazolu kapsamaktadır
- 30

Formülasyonlar

Penisilinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amoksisilin, Ampisilin, Bakampisilin, Karbenisilin İndanil, Mezlosilin, Piperasilin ve Tikarsilin kapsamaktadır

Penisilinler ve beta laktamaz inhibitörlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amoksillin-Klavulanik Asit, Ampisilin-Sulbaktam, Benzilpenisilin, Kloksasilin, Dikloksasilin, Metisilin, Oksasilin, Penisilin G (Benzatin, Potasyum, Prokain), Penisilin V, Piperasilin+Tazobaktam, Tikarsilin+Klavulanik Asit ve Nafsilini kapsamaktadır Karbepenemlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, İmipenem-Silastatin ve Meropenemi kapsamaktadır

- 10 Bir monobaktamın sınırlayıcı olmayan bir örneği, Aztreonam kapsamaktadır Makrolidler ve linkosaminlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Azitromisin, Klaritromisin, Klindamisin, Diritromisin, Eritromisin, Linkomisin ve Troleandomisini kapsamaktadır Glikopeptitlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Teikoplanin ve Vankomisini kapsamaktadır Rifampinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Rifabütün, Rifamoin ve Rifapentini kapsamaktadır
- 15 Oksazolidononların sınırlayıcı olmayan bir örneği, Linezolidi kapsamaktadır Tetrasiklinlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Demeklrosiklin, Doksisisiklin, Metasiklin, Minosiklin, Oksitetrasiklin, Tetrasiklin ve Klortetrasiklini kapsamaktadır

- Aminoglikozidlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Amikasin, Arbakasin, Gentamisin, Kanamisin, Sisomisin, Arbekasin, Neomisin, Netilmisin, Streptomisin, Tobramisin ve Paromomisini kapsamaktadır Strepto-graminlerin sınırlayıcı olmayan bir örneği, Kinopristin+Dalvopristini kapsamaktadır
- 20

- Sülfonamidlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri, Mafenid, Gümüş Sülfadiazin, Sülfaktamid, Sülfadiazin, Sülfametaksazol, Sülfasazalin, Sülfisoksazol, Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Sülfametizolu kapsamaktadır
- 25

- Diğer antibiyotik ajanların sınırlayıcı olmayan örnekleri, Basitrasin, Kloramfenikol, Kolistemetat, Fosfomisin, İzoniazid, Metenamin, Metronidazol, Mupirosin, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Novobiyosin, Polimiksin B, Spektrinomisini, Tobramisin, Tifisiklin, Trimetoprim, Kolistin, Sikloserin, Kapreomisin, Pirazinamid, para-Aminosalisiklik asit ve Eritromisin etilsüksinat + sülfisoksazolu kapsamaktadır
- 30

Formülasyonlar

Tarifnamenin farmasötik bileşimleri, teknikte iyi bilindiği üzere amaçlanan kullanımlarına bağlı olarak çeşitli araçlar ile uygulanabilmektedir. Örneğin tarifnamenin bileşimlerinin, oral olarak uygulanacak olması halinde bunlar, tabletler, kapsüller, granüller, tozlar veya şuruplar olarak formüle edilebilmektedir. Alternatif olarak burada açılanan formülasyonlar, enjeksiyonlar (intravenöz, intramüsküler veya subkutanöz), damla infüzyon preparasyonları veya supozituarlar olarak parenteral olarak uygulanabilmektedir. Oftalmik muköz membran yolu ile uygulama için burada açılanan bileşimler, göz damlaları veya göz merhemleri olarak formüle edilebilmektedir. Bu formülasyonlar, konvansiyonel araçlarla hazırlanabilmektedir ve arzu edildiği takdirde bileşimler, bir ekisiyan, bir bağlayıcı, bir dağıtma ajanı, bir yağlayıcı, bir düzeltici, bir çözündürücü ajan, bir süspansiyon yardımcı maddesi, bir emülgatör ajan veya bir kaplama ajanı gibi herhangi bir konvansiyonel katkı maddesi ile karıştırılabilmektedir. Açılanan ekisiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

Tarifnamenin formülasyonlarında, statik ajanlar, emülgatörler ve sodyum lauril sülfat ve magnezyum stearat gibi yağlayıcılar, yanısıra renklendirme ajanları, serbest bırakma ajanları, kaplama ajanları, tatlandırıcılar, lezzetlendirici ve koku verici ajanlar, koruyucular ve antioksidanlar, formüle edilmiş ajanlarda mevcut olabilmektedir.

Buluşun bileşimleri, oral, nazal (örn., kuru toz bir formülasyon veya sislenmiş bir formülasyon kullanılarak inhalasyon ile), topikal (buka ve sublingual dahil olmak üzere), pulmoner (aerosol uygulama dahil olmak üzere), rektal, vajinal, aerosol ve/veya parenteral (örn., enjeksiyon, örneğin intravenöz veya subkutanöz enjeksiyon ile) uygulama için uygun olabilmektedir. Formülasyonlar, birim dozaj formunda uygun biçimde sunulabilmektedir ve eczacı tekniğinde iyi bilinen herhangi bir yöntem ile hazırlanabilmektedir. Bir tekli doz üretmek için bir taşıyıcı malzeme ile birleştirilebilen bir bileşim miktarı, tedavi edilen süje ve belirli uygulama moduna bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

Bu formülasyonların hazırlanmasında yönelik yöntemler, tarifnamenin bileşimlerini, taşıyıcı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla aksesuar içerik maddesi ile bağlantı kurma adımı kapsamaktadır. Genel olarak formülasyonlar, ajanları taşıyıcılar veya ince bölünmüş katı taşıyıcılar veya her ikisi ile özdeş biçimde veya derinlemesine bağlantı kurarak ve sonrasında, gerekli olduğu takdirde ürüne şekil vererek hazırlanmaktadır.

Tarifnamenin farmasötik bileşimleri, teknikte iyi bilindiği üzere amaçlanan kullanımlarına bağlı olarak çeşitli araçlar ile uygulanabilmektedir. Örneğin tarifnamenin bileşimlerinin, oral olarak uygulanacak olması halinde bunlar, tabletler, kapsüller, granüller, tozlar veya şuruplar olarak formüle edilebilmektedir. Alternatif olarak burada açılanan formülasyonlar, enjeksiyonlar (intravenöz, intramüsküler veya subkutanöz), damla infüzyon preparasyonları veya supozituarlar olarak parenteral olarak uygulanabilmektedir. Oftalmik muköz membran yolu ile uygulama için burada açılanan bileşimler, göz damlaları veya göz merhemleri olarak formüle edilebilmektedir. Bu formülasyonlar, konvansiyonel araçlarla hazırlanabilmektedir ve arzu edildiği takdirde bileşimler, bir ekşiyan, bir bağlayıcı, bir dağıtma ajanı, bir yağlayıcı, bir düzeltici, bir çözündürücü ajan, bir süspansiyon yardımcı maddesi, bir emülgatör ajan veya bir kaplama ajanı gibi herhangi bir konvansiyonel katkı maddesi ile karıştırılabilmektedir. Açılanan ekşiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

Tarifnamenin formülasyonlarında, statik ajanlar, emülgatörler ve sodyum lauril sülfat ve magnezyum stearat gibi yağlayıcılar, yanısıra renklendirme ajanları, serbest bırakma ajanları, kaplama ajanları, tatlandırıcılar, lezzetlendirici ve koku verici ajanlar, koruyucular ve antioksidanlar, formüle edilmiş ajanlarda mevcut olabilmektedir.

Buluşun bileşimleri, oral, nazal (örn., kuru toz bir formülasyon veya sislenmiş bir formülasyon kullanılarak inhalasyon ile), topikal (buka ve sublingual dahil olmak üzere), pulmoner (aerosol uygulama dahil olmak üzere), rektal, vajinal, aerosol ve/veya parenteral (örn., enjeksiyon, örneğin intravenöz veya subkutanöz enjeksiyon ile) uygulama için uygun olabilmektedir. Formülasyonlar, birim dozaj formunda uygun biçimde sunulabilmektedir ve eczacı tekniğinde iyi bilinen herhangi bir yöntem ile hazırlanabilmektedir. Bir tekli doz üretmek için bir taşıyıcı malzeme ile birleştirilebilen bir bileşim miktarı, tedavi edilen süreye ve belirli uygulama moduna bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.

Bu formülasyonların hazırlanmasında yönelik yöntemler, tarifnamenin bileşimlerini, taşıyıcı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla aksesuar içerik maddesi ile bağlantı kurma adını kapsamaktadır. Genel olarak formülasyonlar, ajanları taşıyıcılar veya ince bölünmüş katı taşıyıcılar veya her ikisi ile özdeş biçimde veya derinlemesine bağlantı kurarak ve sonrasında, gerekli olduğu takdirde ürüne şekil vererek hazırlanmaktadır.

- Oral uygulama için uygun formülasyonlar, kapsüller, şaseler, haplar, tabletler, pastiller (lezzetlendirilmiş bir temel, genellikle sakkaroz ve akasya veya kitre kullanılarak), tozlar, granüller formunda veya bir sulu veya sulu olmayan sıvıda bir çözelti veya bir süspansiyon olarak veya su içinde yağ veya yağ için su emülsiyonu olarak veya bir iksir veya şurup olarak veya pastiller olarak (jelatin ve gliserin veya sakkaroz ve akasya gibi bir atlatıcı baz kullanılarak) hazırlanabilmektedir, her biri, bir aktif içerik maddesi olarak bunun bir söz konusu bileşiminin önceden belirlenmiş bir miktarını barındırmaktadır. Tarifnamenin bileşimleri ayrıca, bir bolus, elektuar veya macun olarak uygulanabilmektedir.
- 10 Oral uygulama için katı dozaj formlarında (kapsüller, tabletler, haplar, drajeler, granüller ve benzeri) söz konusu bileşim, sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve/veya şunlardan herhangi biriyle karıştırılmaktadır (1) nişastalar, dekstroz, laktoz, sakkaroz, glukoz, mannitol ve/veya silisik asit gibi dolgular veya dolgu maddeleri; (2) örneğin selülozlar (örn., mikrokristalin selüloz, metil selüloz, 15 hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve karboksimetilselüloz) aljinatlar, jelatin, polivinil piroolidon, sakkaroz ve/veya akasya gibi bağlayıcılar; (3) gliserol gibi nem tutucular; (4) agar-agar, kalsiyum karbonat, patates veya tapyoka nişastasından aljinik asit, belirli silikatlar ve sodyum karbonat gibi dağıtıcı ajanlar; (5) parafin gibi çözelti geciktirici ajan; (6) kuaterner amonyum bileşikler gibi absorpsiyon hızlandırıcılar; (7) örneğin setil alkol ve gliserol 20 monostearat gibi stabilizatör ajanlar; (8) kaolin ve bentonit kil gibi absorbanlar; (9) talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat ve bunların karışımları gibi yağlayıcılar; ve (10) renklendirme ajanları. Kapsüller, tabletler ve haplar söz konusu olduğunda bileşimler ayrıca, tamponlama ajanlarını içerebilmektedir. Benzer bir türdeki katı bileşimler ayrıca, bu tür eksipiyenler, laktoz veya süt şekerlerinin yanı sıra yüksek 25 moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzeri olarak kullanarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüllerinde dolgular olarak kullanılabilmektedir. Açıklanan eksipiyenler, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.
- 30 Formülasyonlar ve bileşimler, açıklanmış bileşiklerin mikronize kristallerini kapsayabilmektedir. Mikronize etme, yalnızca bileşiklerin kristallerinde veya kristallerin bir karışımında ve farmasötik eksipiyenler veya taşıyıcıların bir kısmı veya tamamında gerçekleştirilebilmektedir. Açıklanmış bir bileşiğin mikronize kristallerinin ortalama partikül boyutu, örneğin yaklaşık 5 ila yaklaşık 200 mikron veya yaklaşık 10 ila yaklaşık 110 mikron 35 olabilmektedir.

- Oral uygulama için uygun formülasyonlar, kapsüller, şaseler, haplar, tabletler, pastiller (lezzetlendirilmiş bir temel, genellikle sakkaroz ve akasya veya kitre kullanılarak), tozlar, granüller formunda veya bir sulu veya sulu olmayan sıvıda bir çözelti veya bir süspansiyon olarak veya su içinde yağ veya yağ için su emülsiyonu olarak veya bir iksir veya şurup olarak veya pastiller olarak (jelatin ve gliserin veya sakkaroz ve akasya gibi bir atlatıcı baz kullanılarak) hazırlanabilmektedir, her biri, bir aktif içerik maddesi olarak bunun bir söz konusu bileşiminin önceden belirlenmiş bir miktarını barındırmaktadır. Tarifnamenin bileşimleri ayrıca, bir bolus, elektuar veya macun olarak uygulanabilmektedir.
- 10 Oral uygulama için katı dozaj formlarında (kapsüller, tabletler, haplar, drajeler, granüller ve benzeri) söz konusu bileşim, sodyum sitrat veya dikalsiyum fosfat gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve/veya şunlardan herhangi biriyle karıştırılmaktadır (1) nişastalar, dekstroz, laktoz, sakkaroz, glukoz, mannitol ve/veya silisik asit gibi dolgular veya dolgu maddeleri; (2) örneğin selülozlar (örn., mikrokristalin selüloz, metil selüloz, 15 hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) ve karboksimetilselüloz) aljinatlar, jelatin, polivinil piroolidon, sakkaroz ve/veya akasya gibi bağlayıcılar; (3) gliserol gibi nem tutucular; (4) agar-agar, kalsiyum karbonat, patates veya tapyoka nişastasından aljinik asit, belirli silikatlar ve sodyum karbonat gibi dağıtıcı ajanlar; (5) parafin gibi çözelti geciktirici ajan; (6) kuaterner amonyum bileşikler gibi absorpsiyon hızlandırıcılar; (7) örneğin setil alkol ve gliserol 20 monostearat gibi stabilizatör ajanlar; (8) kaolin ve bentonit kil gibi absorbanlar; (9) talk, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, katı polietilen glikoller, sodyum lauril sülfat ve bunların karışımları gibi yağlayıcılar; ve (10) renklendirme ajanları. Kapsüller, tabletler ve haplar söz konusu olduğunda bileşimler ayrıca, tamponlama ajanlarını içerebilmektedir. Benzer bir türdeki katı bileşimler ayrıca, bu tür eksipiyenler, laktoz veya süt şekerlerinin yanı sıra yüksek 25 moleküler ağırlıklı polietilen glikoller ve benzeri olarak kullanarak yumuşak ve sert dolgulu jelatin kapsüllerinde dolgular olarak kullanılabilmektedir. Açıklanan eksipiyenler, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.
- 30 Formülasyonlar ve bileşimler, açıklanmış bileşiklerin mikronize kristallerini kapsayabilmektedir. Mikronize etme, yalnızca bileşiklerin kristallerinde veya kristallerin bir karışımında ve farmasötik eksipiyenler veya taşıyıcıların bir kısmı veya tamamında gerçekleştirilebilmektedir. Açıklanmış bir bileşiğin mikronize kristallerinin ortalama partikül boyutu, örneğin yaklaşık 5 ila yaklaşık 200 mikron veya yaklaşık 10 ila yaklaşık 110 mikron 35 olabilmektedir.

Bir tablet, isteğe bağli olarak bir veya daha fazla aksesuar içerik maddesi ile sıkıştırma veya kalıplama ile üretilebilmektedir. Sıkıştırılmış tabletler, bağlayıcı (örneğin jelatin, mikrokristalin selüloz, veya hidroksipropilmetil selüloz), yağlayıcı, atıseyreltici, koruyucu, dağıtıcı (örneğin sodyum nişasta glikolat veya çapraz bağli sodyum karboksimetil selüloz), yüzey aktif veya dağıtıcı ajan kullanılarak hazırlanabilmektedir. Kalıplanmış tabletler, uygun bir makinde atı bir sıvı seyreltici ile nemlendirilen söz konusu bileşimin bir karışımının kalıplanmasıyla üretilebilmektedir. Tabletler ve drajeler, kapsüller, haplar ve granüller gibi diğer katı dozaj formları isteğe bağli olarak enterik kaplamalar ve farmasötik-formüle etme tekniğinde iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklarla hesaplanabilmektedir veya hazırlanabilmektedir. Açıklanan ekspiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

15 Açıklanmış bir bileşiğin, burada açıklanan liyofilize veya dondurularak kurutulmuş bileşikleri kapsayabildiği takdir edilecektir. Örneğin burada, kristalin ve/veya amorf toz formlarında bileşikler açıklayan bileşimler açıklandmaktadır. Bu tür formlar, örn., bir sulu bileşim olarak kullanımı için yeniden yapılandırılabilir.

20 Oral kullanıma yönelik sıvı dozaj formları farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, çözeltiler, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirleri içermektedir. Söz konusu bileşime ek olarak sıvı dozaj formları, örneğin su veya başka çözücüler, çözündürücü ajanlar gibi teknikte yaygın biçimde kullanılarak atıseyrelticiler ve etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3-bütillen glikol, yağlar (özellikle pamuk tohumu, yer fıstığı, mısır, tohum, zeytin, hint yağı ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitan ve yağ asidi esterleri, siklodekstrinler ve bunların karışımları olarak kullanılabilir.

30 Söz konusu bileşime ek olarak süspansiyonlar, örneğin etoksillenmiş izostearil alkoller, polioksietilen sorbitol ve sorbitan esterler, mikrokristalin selüloz, alüminyum metahidroksit, bentonit, agar-agar ve kitre ve bunların karışımları olarak askıda tutan ajanları barındırabilir.

35 Rektal veya vajinal uygulamaya yönelik formülasyonlar, bir söz konusu bileşimin, örneğin kakao yağı, polietilen glikol, bir supozitivar mum veya bir salisilat içeren bir veya daha fazla

Bir tablet, isteğe bağli olarak bir veya daha fazla aksesuar içerik maddesi ile sıkıştırma veya kalıplama ile üretilebilmektedir. Sıkıştırılmış tabletler, bağlayıcı (örneğin jelatin, mikrokristalin selüloz, veya hidroksipropilmetil selüloz), yağlayıcı, atı seyreltici, koruyucu, dağıtıcı (örneğin sodyum nişasta glikolat veya çapraz bağli sodyum karboksimetil selüloz), yüzey aktif veya dağıtıcı ajan kullanılarak hazırlanabilmektedir. Kalıplanmış tabletler, uygun bir makinde atı bir sıvı seyreltici ile nemlendirilen söz konusu bileşimin bir karışımının kalıplanmasıyla üretilebilmektedir. Tabletler ve drajeler, kapsüller, haplar ve granüller gibi diğer katı dozaj formları isteğe bağli olarak enterik kaplamalar ve farmasötik-formüle etme tekniğinde iyi bilinen diğer kaplamalar gibi kaplamalar ve kabuklarla hesaplanabilmektedir veya hazırlanabilmektedir. Açıklanan ekspiyanlar, birden fazla fonksiyon sergileyebilmektedir. Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

15 Açıklanmış bir bileşiğin, burada açıklanan liyofilize veya dondurularak kurutulmuş bileşikleri kapsayabildiği takdir edilecektir. Örneğin burada, kristalin ve/veya amorf toz formlarında bileşikler açıklayan bileşimler açıklandık Bu tür formlar, örn., bir sulu bileşim olarak kullanımı için yeniden yapılandırılabilir.

20 Oral kullanıma yönelik sıvı dozaj formları farmasötik olarak kabul edilebilir emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar, çözeltiler, süspansiyonlar, şuruplar ve iksirleri içermektedir. Söz konusu bileşime ek olarak sıvı dozaj formları, örneğin su veya başka çözücüler, çözündürücü ajanlar gibi teknikte yaygın biçimde kullanılarak atı seyrelticiler ve etil alkol, izopropil alkol, etil karbonat, etil asetat, benzil alkol, benzil benzoat, propilen glikol, 1,3-bütillen glikol, yağlar (özellikle pamuk tohumu, yer fıstığı, mısır, tohum, zeytin, hint yağı ve susam yağları), gliserol, tetrahidrofuril alkol, polietilen glikoller ve sorbitan ve yağ asidi esterleri, siklodekstrinler ve bunların karışımları olarak kullanılabilir.

30 Söz konusu bileşime ek olarak süspansiyonlar, örneğin etoksillenmiş izostearil alkoller, polioksietilen sorbitol ve sorbitan esterler, mikrokristalin selüloz, alüminyum metahidroksit, bentonit, agar-agar ve kitre ve bunların karışımları olarak askıda tutan ajanları barındırabilir.

35 Rektal veya vajinal uygulamaya yönelik formülasyonlar, bir söz konusu bileşimin, örneğin kakao yağı, polietilen glikol, bir supozituar mum veya bir salisilat içeren bir veya daha fazla

uygun tahriş edici olmayan eksojen veya taşıyıcı ile karıştırılarak hazırlanabilen ve oda sıcaklığında katı ancak vücut sıcaklığında sıvı olan ve dolayısıyla vücut kavitesinde eriyerek ve aktif ajanı serbest bırakacak olan bir supozituar olarak sunulabilmektedir. Vajinal uygulama için uygun olan formülasyonlar ayrıca, pesariler, tamponlar, kremler, jeller, macunlar, köpükler veya teknikte uygun olarak bilinen bu tür taşıyıcıları barındıran sprey formülasyonları kapsamaktadır.

Bir söz konusu bileşimin transdermal uygulamasına yönelik dozaj formları tozlar, spreyle, merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, çözeltiler ve yamaları kapsamaktadır. Aktif bileşen, steril koşullar altında farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile ve gerekli olabildiği herhangi bir koruyucu, tampon veya itici ile karıştırılabilmektedir.

Merhemler, macunlar, kremler ve jeller, bir söz konusu bileşime ek olarak, hayvan ve bitki katı yağlar, sıvı yağlar, mumlar, parafinleri, nişastalar, kitresi, selüloz türevleri, polietilen glikolleri, silikonlar, bentonitleri, silisik asidi, talk ve çinko oksidi veya bunların karışımları barındırabilmektedir.

Tozlar ve spreyle, bir söz konusu bileşime ek olarak, laktoz, talk, silisik asit, alüminyum hidroksit, kalsiyum silikatlar ve poliamit toz veya bu maddelerin karışımları barındırabilmektedir. Spreyle, ek olarak kloroflorohidrokarbonlar gibi alışılagelmiş iticileri ve bütan ve propan gibi uçucu ikame edilmemiş hidrokarbonları barındırabilmektedir.

Tarifi namenin bileşimleri ve bileşikleri, alternatif olarak aerosol ile uygulanabilmektedir. Bu, bir sulu aerosol, liposomal preparasyon veya bileşiği barındıran katı partiküller hazırlanarak elde edilmektedir. Sulu olmayan bir (örn., florokarbon itici) süspansiyon kullanılabilmektedir. Sonik nebulizatörler kullanılabilmektedir çünkü bunlar, söz konusu bileşimlerde bulunan bileşiklerin bozunmasına neden olabildiği, ajanı kaymaya maruz bırakılmasından en aza indirmektedir.

Olağan biçimde bir sulu aerosol, bir söz konusu bileşimin bir sulu çözeltisi veya süspansiyonunun, konvansiyonel farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar ve stabilizatörler ile birlikte formüle edilmesiyle yapılmaktadır. Taşıyıcılar ve stabilizatörler, belirli söz konusu bileşimin gereklilikleri ile çeşitlilik göstermektedir ancak tipik olarak iyonik olmayan surfaktanlar (Tweenler, pluronikler veya polietilen glikol), serum albümin gibi zararsız proteinler, sorbitan esterler, oleik asit, lesitin, glisin gibi amino asitler, tamponlar, tuzlar,

uygun tahriş edici olmayan eksojen veya taşıyıcı ile karıştırılarak hazırlanabilen ve oda sıcaklığında katı ancak vücut sıcaklığında sıvı olan ve dolayısıyla vücut kavitesinde eriyerek ve aktif ajanı serbest bırakacak olan bir supozituar olarak sunulabilmektedir. Vajinal uygulama için uygun olan formülasyonlar ayrıca, pesariler, tamponlar, kremler, jeller, macunlar, köpükler veya teknikte uygun olarak bilinen bu tür taşıyıcıları barındıran sprey formülasyonları kapsamaktadır.

Bir söz konusu bileşimin transdermal uygulamasına yönelik dozaj formları tozlar, spreyle, merhemler, macunlar, kremler, losyonlar, jeller, çözeltiler ve yamaları kapsamaktadır. Aktif bileşen, steril koşullar altında farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile ve gerekli olabilen herhangi bir koruyucu, tampon veya itici ile karıştırılabilmektedir.

Merhemler, macunlar, kremler ve jeller, bir söz konusu bileşime ek olarak, hayvan ve bitki katı yağlar, sıvı yağlar, mumlar, parafinleri, nişastalar, kitresi, selüloz türevleri, polietilen glikolleri, silikonlar, bentonitleri, silisik asidi, talk ve çinko oksidi veya bunların karışımları barındırabilmektedir.

Tozlar ve spreyle, bir söz konusu bileşime ek olarak, laktoz, talk, silisik asit, alüminyum hidroksit, kalsiyum silikatlar ve poliamit toz veya bu maddelerin karışımları barındırabilmektedir. Spreyle, ek olarak kloroflorohidrokarbonlar gibi alışılagelmiş iticileri ve bütan ve propan gibi uçucu ikame edilmemiş hidrokarbonları barındırabilmektedir.

Tarifi namenin bileşimleri ve bileşikleri, alternatif olarak aerosol ile uygulanabilmektedir. Bu, bir sulu aerosol, liposomal preparasyon veya bileşiği barındıran katı partiküller hazırlanarak elde edilmektedir. Sulu olmayan bir (örn., florokarbon itici) süspansiyon kullanılabilmektedir. Sonik nebulizatörler kullanılabilmektedir çünkü bunlar, söz konusu bileşimlerde bulunan bileşiklerin bozunmasına neden olabilen, ajanı kaymaya maruz bırakılmasından en aza indirmektedir.

Olağan biçimde bir sulu aerosol, bir söz konusu bileşimin bir sulu çözeltisi veya süspansiyonunun, konvansiyonel farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar ve stabilizatörler ile birlikte formüle edilmesiyle yapılmaktadır. Taşıyıcılar ve stabilizatörler, belirli söz konusu bileşimin gereklilikleri ile çeşitlilik göstermektedir ancak tipik olarak iyonik olmayan surfaktanlar (Tweenler, pluronikler veya polietilen glikol), serum albümin gibi zararsız proteinler, sorbitan esterler, oleik asit, lesitin, glisin gibi amino asitler, tamponlar, tuzlar,

şekerler veya şeker alkollerini kapsamaktadır. Aerosoller genellikle, izotonik çözeltilerden hazırlanmaktadır.

Örnek olarak verilen eksipiyantlar, birden fazla fonksiyona sahip olabildiğini belirtilmelidir.

- 5 Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

- Parenteral uygulama için uygun olan bu tarifnamenin farmasötik bileşimleri, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir steril izotonik sulu veya sulu olmayan çözelti, dağıtım, süspansiyon veya emülsiyon veya kullanımdan hemen önce steril enjekte edilebilir çözelti veya dağıtım halinde yeniden yapılandırılabilen, antioksidan, tampon, bakteriyostat, amaçlanan alıcının kanı ile izotonik formülasyonu veren çözünen madde veya askıda tutan veya kalınlaştırma ajanları barındırabilen steril toz ile kombinasyon halinde bir söz konusu bileşimi içermektedir. Örneğin burada, bir açıklanmış bileşiği kapsayan bir sulu bileşim sağlanmaktadır ve ayrıca örneğin dekstroz (örn., ağrılı cinsinden yaklaşık yüzde 1 ila yaklaşık 10 dekstroz veya suda ağrılı cinsinden yaklaşık yüzde 5 dekstroz (D5W) dekstroz kapsayabilmektedir.
- 10
- 15

- Tarifnamenin farmasötik bileşimlerinde kullanılabilen uygun sulu ve sulu olmayan taşıyıcıları örnekleri, su, etanol, polioller (gliserol, propilen glikol, polietilen glikol ve benzeri gibi) ve bunların uygun karışımları, zeytin yağı gibi bitki yağları ve etil oleat ve siklodekstrinler gibi enjekte edilebilir organik esterleri kapsamaktadır. Düzgün akışkanlık, örneğin lesitin gibi kaplama malzemelerinin kullanımıyla, dağıtım durumunda gereken partikül boyutunun sürdürülmesiyle, ve surfaktanların kullanımıyla sürdürülebilmektedir.
- 20

- 25 Oral formülasyonlar (örn., bir hap veya tablet) gibi tasarlanmış formülasyonları, kontrollü salım formülasyonu, örn., bir çabuk salım formülasyonu, bir gecikmiş salım formülasyonu veya bunların bir kombinasyonu olarak formüle edilebilmektedir.

- Belirli yapılandırılmalarda söz konusu bileşikler, bir tablet, hap, kapsül veya başka uygun parçalanabilir formülasyon (toplu olarak bundan böyle "tablet") olarak formüle edilebilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda bir terapötik doz, 10 veya daha az tablet halinde sağlanabilmektedir. Bir başka örnekte bir terapötik doz, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 veya 3 tablet halinde sağlanmaktadır.
- 30

- 35 Belirli bir yapılandırılmada açıklana bir bileşik, bir tablet, kapsül veya bir sulu çözelti veya

şekerler veya şeker alkollerini kapsamaktadır. Aerosoller genellikle, izotonik çözeltilerden hazırlanmaktadır.

Örnek olarak verilen eksipiyantlar, birden fazla fonksiyona sahip olabildiğini belirtilmelidir.

- 5 Örneğin dolgular veya bağlayıcılar, ayrıca dağıtıcılar, kayganlaştırıcılar, anti-yapışkanlar, yağlayıcılar, tatlandırıcılar ve benzeri olabilmektedir.

- Parenteral uygulama için uygun olan bu tarifnamenin farmasötik bileşimleri, bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir steril izotonik sulu veya sulu olmayan çözelti, dağıtım, süspansiyon veya emülsiyon veya kullanımdan hemen önce steril enjekte edilebilir çözelti veya dağıtım halinde yeniden yapılandırılabilen, antioksidan, tampon, bakteriyostat, amaçlanan alıcının kanı ile izotonik formülasyonu veren çözünen madde veya askıda tutan veya kalınlaştırma ajanları barındırabilen steril toz ile kombinasyon halinde bir söz konusu bileşimi içermektedir. Örneğin burada, bir açıklanmış bileşiği kapsayan bir sulu bileşim sağlanmaktadır ve ayrıca örneğin dekstroz (örn., ağrılı cinsinden yaklaşık yüzde 1 ila yaklaşık 10 dekstroz veya suda ağrılı cinsinden yaklaşık yüzde 5 dekstroz (D5W) dekstroz kapsayabilmektedir.

- Tarifnamenin farmasötik bileşimlerinde kullanılabilen uygun sulu ve sulu olmayan taşıyıcıları örnekleri, su, etanol, polioller (gliserol, propilen glikol, polietilen glikol ve benzeri gibi) ve bunların uygun karışımları, zeytin yağı gibi bitki yağları ve etil oleat ve siklodekstrinler gibi enjekte edilebilir organik esterleri kapsamaktadır. Düzgün akışkanlık, örneğin lesitin gibi kaplama malzemelerinin kullanımıyla, dağıtım durumunda gereken partikül boyutunun sürdürülmesiyle, ve surfaktanların kullanımıyla sürdürülebilmektedir.

- 25 Oral formülasyonlar (örn., bir hap veya tablet) gibi tasarlanmış formülasyonları, kontrollü salım formülasyonu, örn., bir çabuk salım formülasyonu, bir gecikmiş salım formülasyonu veya bunların bir kombinasyonu olarak formüle edilebilmektedir.

- 30 Belirli yapılandırılmalarda söz konusu bileşikler, bir tablet, hap, kapsül veya başka uygun parçalanabilir formülasyon (toplu olarak bundan böyle "tablet") olarak formüle edilebilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda bir terapötik doz, 10 veya daha az tablet halinde sağlanabilmektedir. Bir başka örnekte bir terapötik doz, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5 veya 3 tablet halinde sağlanmaktadır.

- 35 Belirli bir yapılandırılmada açıklana bir bileşik, bir tablet, kapsül veya bir sulu çözelti veya

süspansiyon olarak oral uygulama için formüle edilmektedir. Bir tablet formunun bir başka yapılandırılmasında tabletler, 20 tablet halinde sağlanan ortaya çıkan antibakteriyel ajan miktarının (veya antibakteriyel ajanlar), birlikte alınması halinde (örn., zamanla) uygulandığında en azından medyan etkili dozun (ED_{50}) bir dozunu, örn., bireylerin en az %50'sinin, bakteriyel hücre büyümesinin inhibisyonu veya korumasının kuantal etkisini sergilediği dozu (örn., enfeksiyonda istatistiksel olarak önemli bir azalma) sağlayacağı şekilde formüle edilmektedir. Bir başka yapılandırılma da tabletler, 10, 5, 2 veya 1 tablet halinde uygulanmasından ardından sağlanan antibakteriyel ajanın toplam miktarının (veya antibakteriyel ajanlar), bir hastaya (insan veya insan olmayan memeli) en az bir ED_{50} dozunu sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Diğer yapılandırmalarda, uygulamanın ardından, 24 saatlik bir zaman diliminde alınan 20, 10, 5 veya 2 tablet halinde sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarı ortalama olarak en azından ED_{50} konsantrasyonunun (örn., bakteriyel hücre büyümesini inhibe etmeye dair maksimal etkinin %50'sine yönelik konsantrasyon) antibakteriyel ajan(lar)ın bir ortalama plazma seviyesini sağlayan bir dozaj rejimini sağlayacaktır. Diğer yapılandırmalarda 100 kat, 10 kat veya 5 kattan daha az ED_{50} sağlanmaktadır. Diğer yapılandırmalarda tabletlerin (1-20 tablet) bir tekli dozu, bileşiğin (bileşiklerin) yaklaşık 0.25 mg ila 1250 mg'ın sağlamaktadır.

Benzer şekilde burada açılan bileşikler, parenteral uygulama için, örneğin subkutanöz, intramüsküler veya intravenöz enjeksiyon için formüle edilebilmektedir, örn., antibakteriyel ajan, bir steril çözelti veya süspansiyonda (toplu olarak bundan böyle "enjekte edilebilir çözelti") sağlanabilmektedir. Enjekte edilebilir çözelti, bazı yapılandırmalarda, örneğin yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 200cc bolus enjeksiyonda sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarının veya intravenöz olarak uygulanan bir dozun, en azından medyan etkili dozu kadar bir doz veya ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kat daha az bir doz sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Enjekte edilebilir çözelti, 100, 50, 25, 10, 5, 2.5 veya 1 cc enjeksiyon halinde (uygulanmasından ardından) sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) toplam miktarının, bir hastaya bir ED_{50} dozu, ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kat daha az doz sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Diğer yapılandırmalarda, uygulamanın ardından, 24 saatlik bir zaman diliminde en az iki defa enjekte edilecek olan 100cc, 50, 25, 5 veya 2cc'lik bir toplam hacim halinde sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarı ortalama olarak en azından ED_{50} konsantrasyonunun antibakteriyel ajan(lar)ın bir ortalama plazma seviyesini sağlayan veya ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kattan daha az bir dozaj rejimini sağlayacaktır. Diğer yapılandırmalarda bir tekli doz enjeksiyonu, yaklaşık

süspansiyon olarak oral uygulama için formüle edilmektedir. Bir tablet formunun bir başka yapılandırılmasında tabletler, 20 tablet halinde sağlanan ortaya çıkan antibakteriyel ajan miktarının (veya antibakteriyel ajanlar), birlikte alınması halinde (örn., zamanla) uygulandığında en azından medyan etkili dozun (ED_{50}) bir dozunu, örn., bireylerin en az %50'sinin, bakteriyel hücre büyümesinin inhibisyonu veya korumasının kuantal etkisini sergilediği dozu (örn., enfeksiyonda istatistiksel olarak önemli bir azalma) sağlayacağı şekilde formüle edilmektedir. Bir başka yapılandırılmasında tabletler, 10, 5, 2 veya 1 tablet halinde uygulanmasından ardından sağlanan antibakteriyel ajanın toplam miktarının (veya antibakteriyel ajanlar), bir hastaya (insan veya insan olmayan memeli) en az bir ED_{50} dozunu sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Diğer yapılandırmalarda, uygulamanın ardından, 24 saatlik bir zaman diliminde alınan 20, 10, 5 veya 2 tablet halinde sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarı ortalama olarak en azından ED_{50} konsantrasyonunun (örn., bakteriyel hücre büyümesini inhibe etmeye dair maksimal etkinin %50'sine yönelik konsantrasyon) antibakteriyel ajan(lar)ın bir ortalama plazma seviyesini sağlayan bir dozaj rejimini sağlayacaktır. Diğer yapılandırmalarda 100 kat, 10 kat veya 5 kattan daha az ED_{50} sağlanmaktadır. Diğer yapılandırmalarda tabletlerin (1-20 tablet) bir tekli dozu, bileşiğin (bileşiklerin) yaklaşık 0.25 mg ila 1250 mg'ın sağlamaktadır.

Benzer şekilde burada açıklanan bileşikler, parenteral uygulama için, örneğin subkutanöz, intramüsküler veya intravenöz enjeksiyon için formüle edilebilmektedir, örn., antibakteriyel ajan, bir steril çözelti veya süspansiyonda (toplu olarak bundan böyle "enjekte edilebilir çözelti") sağlanabilmektedir. Enjekte edilebilir çözelti, bazı yapılandırmalarda, örneğin yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 200cc bolus enjeksiyonda sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarının veya intravenöz olarak uygulanan bir dozun, en azından medyan etkili dozu kadar bir doz veya ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kat daha az bir doz sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Enjekte edilebilir çözelti, 100, 50, 25, 10, 5, 2.5 veya 1 cc enjeksiyon halinde (uygulanmasından ardından) sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) toplam miktarının, bir hastaya bir ED_{50} dozu, ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kat daha az doz sağlayacağı şekilde formüle edilebilmektedir. Diğer yapılandırmalarda, uygulamanın ardından, 24 saatlik bir zaman diliminde en az iki defa enjekte edilecek olan 100cc, 50, 25, 5 veya 2cc'lik bir toplam hacim halinde sağlanan antibakteriyel ajan (veya antibakteriyel ajanlar) miktarı ortalama olarak en azından ED_{50} konsantrasyonunun antibakteriyel ajan(lar)ın bir ortalama plazma seviyesini sağlayan veya ED_{50} 'den 100 kat daha az veya ED_{50} 'den 10 veya 5 kattan daha az bir dozaj rejimini sağlayacaktır. Diğer yapılandırmalarda bir tekli doz enjeksiyonu, yaklaşık

0.25 mg ila 1250 mg veya yaklaşık 0.25mg ila yaklaşık 2500 mg antibakteriyel ajan sağlamaktadır

Kitler

5

Bu tarifname ayrıca, burada açıklanan yöntemleri uygun bir şekilde ve etkili bir şekilde uygulamaya yönelik kitleri sağlamaktadır Bu tür kitler, herhangi bir söz konusu bileşimi ve burada açıklanan yöntemler ile uyumu kolaylaştırmaya yönelik bir araç içermektedir. Bu tür kitler, tedavi edilecek süjenin, doğru biçimde doğru dozajda uygun aktif maddeyi alması

10

temin etmeye yönelik uygun ve etkili bir araç sağlamaktadır Bu tür kitlerin uyum araçları burada açıklanan bir yöntemle göre aktif maddelerin uygulanmasını kolaylaştıran herhangi bir araç kapsamaktadır Bu tür uyum araçları talimatlar, paketleme ve dağıtma araçları ve bunların kombinasyonları kapsamaktadır Kit bileşenleri, ya manüel ya da önceki yöntemlerin kısmi olarak ya da tamamen otomatik olarak uygulanması için paketlenmektedir. Kitleri kapsayan diğer yapılandırılmalarda tarifname, burada açıklanan bileşimleri ve isteğe bağlı olarak bunların kullanılması yönelik talimatları kapsayan bir kit tasarlanmaktadır

15

Sonraki örneklerin, tarifnamenin kapsamını hiçbir şekilde kapsamaması amaçlanmaktadır ancak burada açıklanan bileşiklerin nasıl hazırlanacağı ve kullanılacağı göstermek için sağlanmaktadır Bu tarifnamenin pek çok diğer yapılandırılması, teknikte uzman bir kişi için aşikar olacaktır

20

ÖRNEKLER

25

Örnek 1: (E)-(6-[N-(metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-okso-1-en-1-il)-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil fosfat – Bileşik V'nin çeşitli tuz formlarının sentezi

30

Bileşikler, aşağıda açıklanan ve aşağıdaki Şema 2'de gösterilen prosedürlere göre hazırlanmıştır

0.25 mg ila 1250 mg veya yaklaşık 0.25mg ila yaklaşık 2500 mg antibakteriyel ajan sağlamaktadır

Kitler

5

Bu tarifname ayrıca, burada açıklanan yöntemleri uygun bir şekilde ve etkili bir şekilde uygulamaya yönelik kitleri sağlamaktadır Bu tür kitler, herhangi bir söz konusu bileşimi ve burada açıklanan yöntemler ile uyumu kolaylaştırınaya yönelik bir araç içermektedir. Bu tür kitler, tedavi edilecek süjenin, doğru biçimde doğru dozajda uygun aktif maddeyi alması

10

temin etmeye yönelik uygun ve etkili bir araç sağlamaktadır Bu tür kitlerin uyum araçları burada açıklanan bir yöntemle göre aktif maddelerin uygulanmasını kolaylaştıran herhangi bir araç kapsamaktadır Bu tür uyum araçları talimatlar, paketleme ve dağıtma araçları ve bunların kombinasyonları kapsamaktadır Kit bileşenleri, ya manüel ya da önceki yöntemlerin kısmi olarak ya da tamamen otomatik olarak uygulanması için paketlenmektedir. Kitleri kapsayan diğer yapılandırılmalarda tarifname, burada açıklanan bileşimleri ve isteğe bağlı olarak bunların kullanılması yönelik talimatları kapsayan bir kit tasarlanmaktadır

15

Sonraki örneklerin, tarifnamenin kapsamını hiçbir şekilde kapsamaması amaçlanmaktadır ancak burada açıklanan bileşiklerin nasıl hazırlanacağı ve kullanılacağı göstermek için sağlanmaktadır Bu tarifnamenin pek çok diğer yapılandırılması, teknikte uzman bir kişi için aşikar olacaktır

20

ÖRNEKLER

25

Örnek 1: (E)-(6-[N-(metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil fosfat – Bileşik V'nin çeşitli tuz formlarının sentezi

30

Bileşikler, aşağıda açıklanan ve aşağıdaki Şema 2'de gösterilen prosedürlere göre hazırlanmıştır

Sentez Yolu:

1) TFA (18 eşdeğer), CH₂Cl₂
2) NaOH

NaOH

1) TFA (18 eşdeğer), CH₂Cl₂
2) etanolamin

(NH₄⁺)₄

NaOH

Etanolamin

Fosforlu triklorür (49.2 mL, 564 mmol) 3.5 L diklorometan içinde yer alan 0°C'de trimetilsililetanol, bileşik **1**, (200 g, 1.69 mol, 3 eşdeğeri) ve trietilamin (160 mL, 1.15 mol, 2

Sentez Yolu:

1) TFA (18 eşdeğer), CH₂Cl₂
2) NaHCO₃

NaOH

Etanolamin (+H₃NCH₂CH₂OH)

10

9

8

7

V

5

4

3

2

1

ma 2

Fosforlu triklorür (49.2 mL, 564 mmol) 3.5 L diklorometan içinde yer alan 0°C'de trimetilsililetanol, bileşik **1**, (200 g, 1.69 mol, 3 eşdeğeri) ve trietilamin (160 mL, 1.15 mol, 2

eşdeğeri) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Eksoterm gözlemlenir bu nedenle ilave etme işlemi sıcaklığında 10°C'nin altında tutulması için yeterince yavaş olmalıdır. İlave etme işlemi tamamlandıktan sonra, trietilamin hidroklorür çökelir ve koyu bulamaç 30 dakika boyunca 0°C'de, ardından 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Su (1 L) çözeltiyi berraklaştırmak için ilave edilir, ve berrak iki evreli çözelti bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Organik katman ayrıştırılır, su ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve filtrat vakum altında 25-50°C'de konsantre edilir ve böylece tortulaşan volatiller çıkarılır. Reaksiyon neticesinde 150 g (%99) bileşik **2** elde edilir. Materyalin ¹H NMR'si >%95 saflık belirtir.

Bileşik **2** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 ve 5.95 (2s, 1H), 4.19 (m, 4H), 1.10 (m, 4H), 0.05 (s, 18H).

Bileşik **5** sentezi

Fosfinik asit bileşik **2** (110 g, 2.5L su içerisinde, 390 mmol) 2.5 L su ve potasyum bikarbonat (22 g, 220 mmol, 0.56 eşdeğeri) içine ilave edilir. Çözelti 25°C su banyosu içine yerleştirilir ve potasyum permanganat (80 g, 506 mmol, 1.3 eşdeğeri) dört 20 g'lık kısımlar halinde her yirmi dakika bir ilave edilir ve böylece çözeltinin sıcaklığının 40°C'yi geçmemesi sağlanır. Bulamaç ardından 50°C'ye 30 dakika boyunca ısıtılır ve ardından sıcakken Buchner hunizi ve kağıt filtre kullanılarak filtre edilir. Berrak sulu filtrata sodyum bikarbonat (115 g, 1365 mmol, 3.5 eşdeğeri) çözeltisi ilave edilir ve bu işlemin ardından tetrabütilamonyum hidrogensülfat (13.3 g, 39 mmol, 0.1 eşdeğeri) ilave edilir. Diklorometan (1.5 L) ilave edilir ve çözelti 0°C'ye soğutulur ve buna 47 mL (468 mmol, 1.2 eşdeğeri) klorometil klorosülfat, **4** yavaşça ilave edilir. Bulamaç 12 saat boyunca oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırılır. Organik katman ayrıştırılır ve sulu katman diklorometan ile bir kere ekstrakte edilir (0.5 L). Birleştirilen organik katmanlar anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (%25 EtOAc/heksan, %3 NEt₃ ile) ve böylece 75 g (%55 verim) bileşik **5** renksiz bir yağ olarak elde edilir ve bu >95% saf olduğu ¹H NMR ile belirtilir.

Bileşik **5**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.68 (d, 2H), 4.20 (m, 4H), 1.13 (m, 4H), 0.05 (s, 18H).

Bileşik **IV** serbest baz sentezi:

Tosilat monohidrat tuzu (100 g, 183 mmol) olarak **Bileşik IV** metanol (3 L) ve etil asetat (500 mL) içine yerleştirilir ve 65°C'ye 2 saat içinde ısıtılır. Sıcak süspansiyona sodyum hidroksit

eşdeğeri) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Eksoterm gözlemlenir bu nedenle ilave etme işlemi sıcaklığında 10°C'nin altında tutulması için yeterince yavaş olmalıdır. İlave etme işlemi tamamlandıktan sonra, trietilamin hidroklorür çökelir ve koyu bulamaç 30 dakika boyunca 0°C'de, ardından 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Su (1 L) çözeltiyi berraklaştırmak için ilave edilir, ve berrak iki evreli çözelti bir saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Organik katman ayrıştırılır, su ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve filtrat vakum altında 25-50°C'de konsantre edilir ve böylece tortulaşan volatiller çıkarılır. Reaksiyon neticesinde 150 g (%99) bileşik **2** elde edilir. Materyalin ¹H NMR'si >%95 saflık belirtir.

Bileşik **2** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 ve 5.95 (2s, 1H), 4.19 (m, 4H), 1.10 (m, 4H), 0.05 (s, 18H).

Bileşik **5** sentezi

Fosfinik asit bileşik **2** (110 g, 2.5L su içerisinde, 390 mmol) 2.5 L su ve potasyum bikarbonat (22 g, 220 mmol, 0.56 eşdeğeri) içine ilave edilir. Çözelti 25°C su banyosu içine yerleştirilir ve potasyum permanganat (80 g, 506 mmol, 1.3 eşdeğeri) dört 20 g'lık kısımlar halinde her yirmi dakika bir ilave edilir ve böylece çözeltinin sıcaklığının 40°C'yi geçmemesi sağlanır. Bulamaç ardından 50°C'ye 30 dakika boyunca ısıtılır ve ardından sıcakken Buchner hunizi ve kağıt filtre kullanılarak filtre edilir. Berrak sulu filtrata sodyum bikarbonat (115 g, 1365 mmol, 3.5 eşdeğeri) çözeltisi ilave edilir ve bu işlemin ardından tetrabütilamonyum hidrogensülfat (13.3 g, 39 mmol, 0.1 eşdeğeri) ilave edilir. Diklorometan (1.5 L) ilave edilir ve çözelti 0°C'ye soğutulur ve buna 47 mL (468 mmol, 1.2 eşdeğeri) klorometil klorosülfat, **4** yavaşça ilave edilir. Bulamaç 12 saat boyunca oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırılır. Organik katman ayrıştırılır ve sulu katman diklorometan ile bir kere ekstrakte edilir (0.5 L). Birleştirilen organik katmanlar anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (%25 EtOAc/heksan, %3 NEt₃ ile) ve böylece 75 g (%55 verim) bileşik **5** renksiz bir yağ olarak elde edilir ve bu >95% saf olduğu ¹H NMR ile belirtilir.

Bileşik **5**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.68 (d, 2H), 4.20 (m, 4H), 1.13 (m, 4H), 0.05 (s, 18H).

Bileşik **IV** serbest baz sentezi:

Tosilat monohidrat tuzu (100 g, 183 mmol) olarak **Bileşik IV** metanol (3 L) ve etil asetat (500 mL) içine yerleştirilir ve 65°C'ye 2 saat içinde ısıtılır. Sıcak süspansiyona sodyum hidroksit

(150 mL 2N çözeltisi, 300 mmol) ilave edilir ve elde edilen nihai bulamaç 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve katı filtre edilir. Katı su ile yıkanır (2 X 500 mL) ve bu işlemin ardından eter (500 mL) ile yıkanır. Beyaz kek gece boyunca vakum altında kurutulur ve böylece 61.7g (%90 verim) saf bileşik **IV** serbest baz kırıla beyaz katı olarak elde edilir.

Bileşik **IV** (serbest baz): ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 10.65 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.58-7.18 (m, 6H), 5.00, 4.80 (2s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

10 Bileşik **7** sentezi:

Bileşik **IV** serbest baz (37.5 g, 100 mmol) DMF içine yerleştirilir (1000 mL), -40°C 'ye soğutulur ve K₂CO₃ (12.3 g, 110 mmol, 1.1 eşdeğeri) kırıla halinde ilave edilir. Çözelti 90 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bileşik **5** (64 g, 184 mmol, 1.84 eşdeğeri, 50 mL DMF içinde çözündürülür), 15 dakika içinde ilave edilir. Sarı kavuniçi çözelti ilave iki saat karıştırılır ve -28°C 'ye getirilir. Koyu kavuniçi çözelti 1.5 saat karıştırılır ve -10°C 'ye getirilir ve ardından 1.5 saat karıştırılır ve -5°C 'ye getirilir. Reaksiyon seyreltilmiş sulu amonyum klorür (1 L) ile karıştırılır ve bu işlemin ardından su (2 L) ve organik katman etil asetat (EtOAc, 2 L) ile iki kere ekstrakte edilir. Organik evreler su (1 L) ile tekrar ekstrakte edilir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir, ve böylece ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (1 kg silika jel, %50-100 EtOAc/heksan kullanılır) ve böylece 41 g (%60 verim) saf **7** viskoz açık sarı yağ olarak elde edilir.

Bileşik **7** ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 8.52 (d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.55-7.21 (m, 6H), 5.93(s, 2H), 5.00-4.80 (2s rotamerlerden, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.18-2.92 (2 s rotamerlerden, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.97 (t, 4H), 0.00 (s, 18H).

Bileşik **7**'nin analogları (yukarıda Formül **II** ile temsil edildiği gibi) yukarıda bahsedildiği gibi bir solvent ve bir baz eşliğinde, Bileşik **5**'in farklı analogları (yukarıda Formül **III** ile temsil edildiği gibi) kullanılarak hazırlanabilir. Aşağıdaki tablo bileşik **5**'in önemini belirtmektedir. Farklı gruplar Bileşik **III**'te kullanılarak aşağıdaki gösterildiği gibi Bileşik **II** meydana getirilir.

(150 mL 2N çözeltisi, 300 mmol) ilave edilir ve elde edilen nihai bulamaç 30 dakika boyunca karıştırılır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve katı filtre edilir. Katı su ile yıkanır (2 X 500 mL) ve bu işlemin ardından eter (500 mL) ile yıkanır. Beyaz kek gece boyunca vakum altında kurutulur ve böylece 61.7g (%90 verim) saf bileşik **IV** serbest baz olarak beyaz katı olarak elde edilir.

Bileşik **IV** (serbest baz): ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 10.65 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.58-7.18 (m, 6H), 5.00, 4.80 (2s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

10 Bileşik **7** sentezi:

Bileşik **IV** serbest baz (37.5 g, 100 mmol) DMF içine yerleştirilir (1000 mL), -40°C 'ye soğutulur ve K₂CO₃ (12.3 g, 110 mmol, 1.1 eşdeğeri) katı olarak ilave edilir. Çözelti 90 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bileşik **5** (64 g, 184 mmol, 1.84 eşdeğeri, 50 mL DMF içinde çözündürülür), 15 dakika içinde ilave edilir. Sarı-kavuniçi çözelti ilave iki saat karıştırılır ve -28°C 'ye getirilir. Koyu kavuniçi çözelti 1.5 saat karıştırılır ve -10°C 'ye getirilir ve ardından 1.5 saat karıştırılır ve -5°C 'ye getirilir. Reaksiyon seyreltilmiş sulu amonyum klorür (1 L) ile karıştırılır ve bu işlemin ardından su (2 L) ve organik katman etil asetat (EtOAc, 2 L) ile iki kere ekstrakte edilir. Organik evreler su (1 L) ile tekrar ekstrakte edilir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir, ve böylece ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (1 kg silika jel, %50-100 EtOAc/heksan kullanılır) ve böylece 41 g (%60 verim) saf **7** viskoz açık sarı yağ olarak elde edilir.

Bileşik **7** ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 8.52 (d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.55-7.21 (m, 6H), 5.93(s, 2H), 5.00-4.80 (2s rotamerlerden, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.18-2.92 (2 s rotamerlerden, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 0.97 (t, 4H), 0.00 (s, 18H).

Bileşik **7**'nin analogları (yukarıda Formül **II** ile temsil edildiği gibi) yukarıda bahsedildiği gibi bir solvent ve bir baz eşliğinde, Bileşik **5**'in farklı analogları (yukarıda Formül **III** ile temsil edildiği gibi) kullanılarak hazırlanabilir. Aşağıdaki tablo bileşik **5**'in önemini belirtmektedir.

Farklı R^1 'ler Bileşik **III**'te kullanılarak aşağıdaki gösterildiği gibi Bileşik **II** meydana getirilir.

Pg	Baz	Solvent	Yorumlar
CH ₂ CH ₂ TMS	KOtBu	DMF	%50 (büyük ölçek) ila %70 (küçük ölçek) dönüştürme
Etil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
<i>tert</i> -bütil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
Benzil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
	NaH	THF	Algılanan ürün yok

Bileşik 8 sentezi:

5

Bileşik 7 (96 g, 140 mmol) diklorometan (560 mL) içinde çözündürülür, -25°C'ye soğutulur ve 85 mL diklorometan içinde yer alan trifloroasetik asit (187 mL, 2520 mmol, 18 eşdeğeri) 15 dakika içinde yavaşça ilave edilir ve bu esnada sıcaklık -15°C'nin altında tutulur. Çözelti 45 dakika karıştırılır ve bu esnada -5°C'ye getirilir, ardından tekrar -35°C'ye soğutulur ve 350 mL su içinde yer alan 300 mL 10M NH₄OH 20 dakikada yavaşça ilave edilir ve sıcaklık 0°C'de muhafaza edilir. Çözelti oda sıcaklığında 15 dakika volatil diklorometan solvent *in vacuo* olarak çıkarılır ve elde edilen puslu sulu çözelti filtre edilir ve böylece çözünmez reaksiyon yan ürünler çıkarılır. Filtrat toluen (2 x 1L) kullanılarak *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece tortulaşan su çıkarılır ve böylece açık sarı yapışkan katı olarak elde edilir. Bu katı %95 etanol (3.5 L) içinde süspanse edilir ve 3 saat boyunca 60°C'de karıştırılır, bu işlemin ardından oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Katı ardından filtre edilir, hava ile kurutulur, %95 etanol (3.5 L) içinde süspanse edilir ve filtreleme yoluyla ayrıştırılır ve böylece açık sarı katı toz elde edilir. Katı ince beyaz toz haline gelinceye kadar havan tokmak ile öğütülür ve böylece 43 g (88.6 mmol, %63 verim) Bileşik 8 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat amonyum tuzu) >%98 HPLC ile ölçülen saflıkta elde edilir. **Not:** 8'de amonyum katyon sayılabilmemektedir.

Bileşik 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 8.49 (d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.55-7.10 (m, 6H), 5.70(s, 2H), 4.98-4.77 (2s rotamerlerden, 2H), 3.18-2.90 (2s rotamerlerden, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

25

Bileşik 9 sentezi:

Bileşik 8 (23.7 g, 45.6 mmol) su (300 mL) ve sodyum hidroksit (880 mL, 0.1N çözelti, 88 mmol, teorik olarak her bir asit biri için %96) içine yavaşça 5 dakikada ilave edilir. Elde edilen çözelti filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak 3 gün

30

Pg	Baz	Solvent	Yorumlar
CH ₂ CH ₂ TMS	KOtBu	DMF	%50 (büyük ölçek) ila %70 (küçük ölçek) dönüştürme
Etil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
<i>tert</i> -bütil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
Benzil	KOtBu	DMF	Algılanan ürün yok
	NaH	THF	Algılanan ürün yok

Bileşik 8 sentezi:

5

Bileşik 7 (96 g, 140 mmol) diklorometan (560 mL) içinde çözündürülür, -25°C'ye soğutulur ve 85 mL diklorometan içinde yer alan trifloroasetik asit (187 mL, 2520 mmol, 18 eşdeğeri) 15 dakika içinde yavaşça ilave edilir ve bu esnada sıcaklık -15°C'nin altında tutulur. Çözelti 45 dakika karıştırılır ve bu esnada -5°C'ye getirilir, ardından tekrar -35°C'ye soğutulur ve 350 mL su içinde yer alan 300 mL 10M NH₄OH 20 dakikada yavaşça ilave edilir ve sıcaklık 0°C'de muhafaza edilir. Çözelti oda sıcaklığında 15 dakika volatil diklorometan solvent *in vacuo* olarak çıkarılır ve elde edilen puslu sulu çözelti filtre edilir ve böylece çözünmez reaksiyon yan ürünler çıkarılır. Filtrat toluen (2 x 1L) kullanılarak *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece tortulaşan su çıkarılır ve böylece açık sarı yapışkan katı olarak elde edilir. Bu katı %95 etanol (3.5 L) içinde süspanse edilir ve 3 saat boyunca 60°C'de karıştırılır, bu işlemin ardından oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Katı ardından filtre edilir, hava ile kurutulur, %95 etanol (3.5 L) içinde süspanse edilir ve filtreleme yoluyla ayrıştırılır ve böylece açık sarı katı toz elde edilir. Katı ince beyaz toz haline gelinceye kadar havan tokmak ile öğütülür ve böylece 43 g (88.6 mmol, %63 verim) Bileşik 8 ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat amonyum tuzu) >%98 HPLC ile ölçülen saflıkta elde edilir. **Not:** 8'de amonyum katyon sayılamamaktadır.

Bileşik 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 8.49 (d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.55-7.10 (m, 6H), 5.70(s, 2H), 4.98-4.77 (2s rotamerlerden, 2H), 3.18-2.90 (2s rotamerlerden, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

25

Bileşik 9 sentezi:

Bileşik 8 (23.7 g, 45.6 mmol) su (300 mL) ve sodyum hidroksit (880 mL, 0.1N çözelti, 88 mmol, teorik olarak her bir asit biri için %96) içine yavaşça 5 dakikada ilave edilir. Elde edilen çözelti filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak 3 gün

30

boyunca *in vacuo* olarak kurutulur ve böylece bileşik **9** (23.6 g, %99) kırk beyaz kabarcık toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir. Bileşik **9** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il] metilfosfat disodyum tuzu)'dur.

- 5 Bileşik **9** ¹H NMR (400 MHz D₂O): δ 8.03 (s, 1H), 7.50-6.60(m, 7H), 5.32 (m, 2H), 4.48-4.42(2s rotamerlerden, 2H), 2.88-2.80 (2s rotamerlerden, 3H), 2.70-2.21 (m, 4H), 1.85 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **9**'un yeniden kristalleştirilmesi

10

Bileşik **9** (1.2g, 2.27 mmol) su (16 mL) içine ilave edilir ve 70°C'ye banyosuna getirilir. Bileşik 2 dakikadan az bir süre içinde çözündürülür. Ardından izopropil alkol (40mL) ilave edilir, süzülür ve karıştırma işlemi durdurulur ve karışım çökeltmenin meydana gelebilmesi içinde gece boyunca bekletilir. Bir sonraki gün beyaz bir süspansiyon elde edilir. Süspansiyon 15 dakika boyunca karıştırılır, filtre edilir, ve katı izopropil alkol ile yıkanır, hava ile kurutulur, ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 0.790g **9** beyaz kristalin katı olarak bileşik **9** bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir.

15

Bileşik **9** için Alternatif Sentetik Yol

20

Bileşik **8** (2g, 3.85 mmol) yuvarlak tabanlı bir şişe içine yerleştirilir ve 0.5N NaOH (14.6mL, 7.3mmol) ilave edilir. Karışım 75°C'de yağ banyosu içinde yaklaşık 2 dakika süzülür. Elde edilen çözelti Buchner filtresi üzerinde filtre edilir. Filtre su ve izopropil alkol ile durulanır. Filtrat ve yıkananlar oda sıcaklığında karıştırılır ve bazı tohum kristaller çözeltiye ilave edilir. Ham bileşik **9** yuvarlak tabanlı şişenin yüzeyine yayılır. Karıştırma sonrasında yağ beyaz bir katı olarak katılaşır. Bu beyaz süspansiyon 2 saat boyunca karıştırılır ve ardından filtre edilir. İzole edilmiş katı izopropil alkol (2x) ile yıkanır, hava ile kurutulur, ardından yüksek vakum altında gece boyunca pompalanır ve böylece 1.76 g (3.33 mmol) bileşik **9** beyaz toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir.

25

30

Bileşik **10** sentezi:

Bileşik **7** (38.4 g, 55.9 mmol) diklorometan (233 mL) içinde çözündürülür ve -20°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı). Trifloroasetik asit (74.7 mL, 18 eşdeğeri, 1 mol) diklorometan içinde yer alan (50 mL) karışım yavaşça ilave edilir. Karışım -2 ila 0°C'de 15 dakika boyunca

35

boyunca *in vacuo* olarak kurutulur ve böylece bileşik **9** (23.6 g, %99) kırk beyaz kabarcık toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir. Bileşik **9** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il] metilfosfat disodyum tuzu)'dur.

- 5 Bileşik **9** ¹H NMR (400 MHz D₂O): δ 8.03 (s, 1H), 7.50-6.60(m, 7H), 5.32 (m, 2H), 4.48-4.42(2s rotamerlerden, 2H), 2.88-2.80 (2s rotamerlerden, 3H), 2.70-2.21 (m, 4H), 1.85 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **9**'un yeniden kristalleştirilmesi

10

Bileşik **9** (1.2g, 2.27 mmol) su (16 mL) içine ilave edilir ve 70°C'ye banyosuna getirilir. Bileşik 2 dakikadan az bir süre içinde çözündürülür. Ardından izopropil alkol (40mL) ilave edilir, süzülür ve karıştırma işlemi durdurulur ve karışım çökeltmenin meydana gelebilmesi içinde gece boyunca bekletilir. Bir sonraki gün beyaz bir süspansiyon elde edilir. Süspansiyon 15 dakika boyunca karıştırılır, filtre edilir, ve katı izopropil alkol ile yıkanır, hava ile kurutulur, ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 0.790g **9** beyaz kristalin katı olarak bileşik **9** bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir.

15

Bileşik **9** için Alternatif Sentetik Yol

20

Bileşik **8** (2g, 3.85 mmol) yuvarlak tabanlı bir şişe içine yerleştirilir ve 0.5N NaOH (14.6mL, 7.3mmol) ilave edilir. Karışım 75°C'de yağ banyosu içinde yaklaşık 2 dakika süzülür. Elde edilen çözelti Buchner filtresi üzerinde filtre edilir. Filtre su ve izopropil alkol ile durulanır. Filtrat ve yıkananlar oda sıcaklığında karıştırılır ve bazı tohum kristaller çözeltiye ilave edilir. Ham bileşik **9** yuvarlak tabanlı şişenin yüzeyine yayılır. Karıştırma sonrasında yağ beyaz bir katı olarak katılaşır. Bu beyaz süspansiyon 2 saat boyunca karıştırılır ve ardından filtre edilir. İzole edilmiş katı izopropil alkol (2x) ile yıkanır, hava ile kurutulur, ardından yüksek vakum altında gece boyunca pompalanır ve böylece 1.76 g (3.33 mmol) bileşik **9** beyaz toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (>%98) saflıkta olduğunu belirlenir.

25

30

Bileşik **10** sentezi:

Bileşik **7** (38.4 g, 55.9 mmol) diklorometan (233 mL) içinde çözündürülür ve -20°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı). Trifloroasetik asit (74.7 mL, 18 eşdeğeri, 1 mol) diklorometan içinde yer alan (50 mL) karışım yavaşça ilave edilir. Karışım -2 ila 0°C'de 15 dakika boyunca

35

karıştırılır ve ardından -30°C 'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (150 mL) etanolamin (70.9 mL, 1.17 mol) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında 1 saat beklemeye alınır. Karışım kristalin kütlesi olarak katılaştırılır ve diklorometan (500 mL) ile seyreltilir ve filtre edilir. İzole edilmiş katı diklorometan (200 mL) ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Katı gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Elde edilen nihai katı tekrar gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Ayrıca, yukarıda bahsi geçen sekans ayrı bir Bileşik **7** (38.4 g, 55.9 mmol) serisi ile tekrar yapılır ve birleştirilen katılar ardından gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. İki seriden elde edilen birleştirilmiş katı ardından 65°C su banyosu içine yerleştirilir ve %95 etanol (1 L) içinde gece boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığına soğutularak kristalizasyon gerçekleşir. Katı filtreleme yoluyla ayrıştırılır, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Katı ardından tekrar 65°C 'de su banyosu içine yerleştirilir ve %95'de etanol (1 L) gece boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığına soğutulularak kristalizasyon sağlanır. Katı filtreleme yoluyla ayrıştırılır, izopropil alkol ile durulanır ve hava ile kurutulur. Katı su (200 mL) içinde süspansiyon edilir ve 50°C 'de tüm katı çözülünceye kadar ısıtılır. Çözelti ardından filtre edilir ve böylece tüm çözünmez katı safsızlıklar çıkarılır. Elde edilen filtrate izopropil alkol (2.4 L) ile seyreltilir ve bu işlem çökeltme başlayınca kadar sürdürülür ve bulamaç gece boyunca karıştırılır ve kristalizasyon elde edilir. Son olarak, süspansiyon filtre edilir ve katı izopropil alkol (200 mL) ile yıkanılır ve kurutulur ve böylece arzu edilen ürün beyaz katı olarak elde edilir. Bileşiğin HPLC ve ^1H NMR ile ($>98\%$) saflıkta olduğunu belirlenir. ^{19}F NMR dahili bir standarta karşı ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) $<500\text{ppm}$ tortu trifloroasetatik tuzlar gösterir. Saflaştırılan katı ardından ince bir toz olarak öğütülür ve gece boyunca vakum altında tutulur ve böylece 46.1 g (%68 verim) beyaz kristalin katı bileşik **10** ((E)-6-[(N-metil-((3-metil-benzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-etanolamonyum tuzu) elde edilir. Bileşiğin HPLC ve ^1H NMR ile ($>98\%$) saflıkta olduğunu belirlenir. ^{19}F NMR tortu trifloroasetat tuzları $<1000\text{ppm}$ 'i gösteren dahili standart ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Bileşik **10** ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6 , 80°C 'de): δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 (bs, 2H), 3.60-3.40(m, 8H), 3.10 (bs, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). Bileşik **10** ^{13}C NMR (500 MHz, D_2O): δ Bir kimyasal kayma "(d)" işaretine sahipse bu karbon sinyallerini iki katına çıkaran rotamerleri ifade eder: 173(d), 166(d), 153, 151, 148, 146(d), 139, 134(d), 129(d), 126, 124(d), 122(d), 121(d), 119(d), 117(d), 113(d), 110(d), 65, 57, 43(d), 41, 35(d), 30, 22, 7.0. Erime noktası

karıştırılır ve ardından -30°C 'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (150 mL) etanolamin (70.9 mL, 1.17 mol) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında 1 saat beklemeye alınır. Karışım kristalin kütlesi olarak katılaştırılır ve diklorometan (500 mL) ile seyreltilir ve filtre edilir. İzole edilmiş katı diklorometan (200 mL) ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Katı gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Elde edilen nihai katı tekrar gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Ayrıca, yukarıda bahsi geçen sekans ayrı bir Bileşik **7** (38.4 g, 55.9 mmol) serisi ile tekrar yapılır ve birleştirilen katılar ardından gece boyunca izopropil alkol (700 mL) içinde karıştırılır, filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. İki seriden elde edilen birleştirilmiş katı ardından 65°C su banyosu içine yerleştirilir ve %95 etanol (1 L) içinde gece boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığına soğutularak kristalizasyon gerçekleşir. Katı filtreleme yoluyla ayrıştırılır, izopropil alkol ile yıkanılır ve hava ile kurutulur. Katı ardından tekrar 65°C 'de su banyosu içine yerleştirilir ve %95'de etanol (1 L) gece boyunca karıştırılır ve oda sıcaklığına soğutulularak kristalizasyon sağlanır. Katı filtreleme yoluyla ayrıştırılır, izopropil alkol ile durulanır ve hava ile kurutulur. Katı su (200 mL) içinde süspansiyon edilir ve 50°C 'de tüm katı çözülünceye kadar ısıtılır. Çözelti ardından filtre edilir ve böylece tüm çözünmez katı safsızlıklar çıkarılır. Elde edilen filtrate izopropil alkol (2.4 L) ile seyreltilir ve bu işlem çökeltme başlayınca kadar sürdürülür ve bulamaç gece boyunca karıştırılır ve kristalizasyon elde edilir. Son olarak, süspansiyon filtre edilir ve katı izopropil alkol (200 mL) ile yıkanılır ve kurutulur ve böylece arzu edilen ürün beyaz katı olarak elde edilir. Bileşiğin HPLC ve ^1H NMR ile ($>98\%$) saflıkta olduğunu belirlenir. ^{19}F NMR dahili bir standarta karşı ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) $<500\text{ppm}$ tortu trifloroasetatik tuzlar gösterir. Saflaştırılan katı ardından ince bir toz olarak öğütülür ve gece boyunca vakum altında tutulur ve böylece 46.1 g (%68 verim) beyaz kristalin katı bileşik **10** ((E)-6-[(N-metil-((3-metil-benzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat bis-etanolamonyum tuzu) elde edilir. Bileşiğin HPLC ve ^1H NMR ile ($>98\%$) saflıkta olduğunu belirlenir. ^{19}F NMR tortu trifloroasetat tuzları $<1000\text{ppm}$ 'i gösteren dahili standart ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

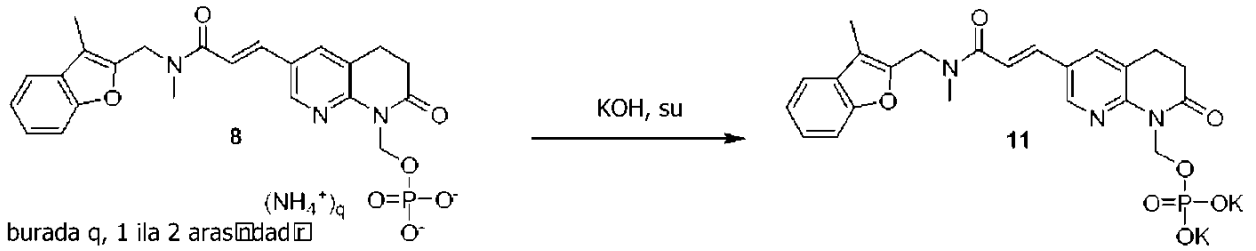
Bileşik **10** ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6 , 80°C 'de): δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.45 (bs, 2H), 3.60-3.40(m, 8H), 3.10 (bs, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). Bileşik **10** ^{13}C NMR (500 MHz, D_2O): δ Bir kimyasal kayma "(d)" işaretine sahipse bu karbon sinyallerini iki katına çıkaran rotamerleri ifade eder: 173(d), 166(d), 153, 151, 148, 146(d), 139, 134(d), 129(d), 126, 124(d), 122(d), 121(d), 119(d), 117(d), 113(d), 110(d), 65, 57, 43(d), 41, 35(d), 30, 22, 7.0. Erime noktası

183°C, 220°C'de ayrışmaktadır

Bileşik 10'dan Bileşik 9 sentezi:

- 5 Bileşik 10 (490 mg, 0.81 mmol) yuvarlak tabanlı bir şişe içine yerleştirilir, ve buna 0.5N sodyum hidroksit (3.05 mL, 1.53 mmol) ilave edilir ve şişe 75°C banyoya aktarılır. Su (2.53 mL) bu işlemin ardından çözeltiye ilave edilir, sonra ardından izopropil alkol (25.2 mL) ilave edilir. Homojen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır ve baz tohum kristaller ilave edilir. Gece boyunca bekletildikten sonra, bileşik yuvarlak tabanlı şişenin yüzeyine yayılır. Şişeye daha fazla tohum katılır ilave edilir ve şişe kuru buz üzerinde soğutulur. Beyaz katılaşmaya başladıktan sonra karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Katılar filtre edilir, izopropil alkol (2 x 20mL) ile yıkanır, hava ile kurutulur, ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 329 mg beyaz toz bileşik 9 elde edilir ve bu ¹H NMR ile saflaştırılır.

15 Bileşik 11 sentezi



- Bileşik 8 (1.11 g, 2.29 mmol) su (100 mL) ve potasyum hidroksit (43.5 mL, 0.1N çözelti, 4.35 mmol) içine yavaşça 5 dakika içinde ilave edilir. Tüm katılar çözelti içine aktarılır ve berrak çözelti filtre kağıdı ile filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak *in vacuo* olarak 2 günde kurutulur ve böylece **Bileşik 11** (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dipotasyum tuzu (1.11 gram) beyaz kabarık toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (%>98) saflıkta olduğunu belirlenir.
- 25 Bileşik 11 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.00 (s, 1H), 7.47-6.58 (m, 7H), 5.50 (m, 2H), 4.47-4.42(2s rotamerlerden, 2H), 2.85-2.78 (2s, 3H), 2.68-2.40 (m, 4H), 1.92-1.90 (2s rotamerlerden, 3H).

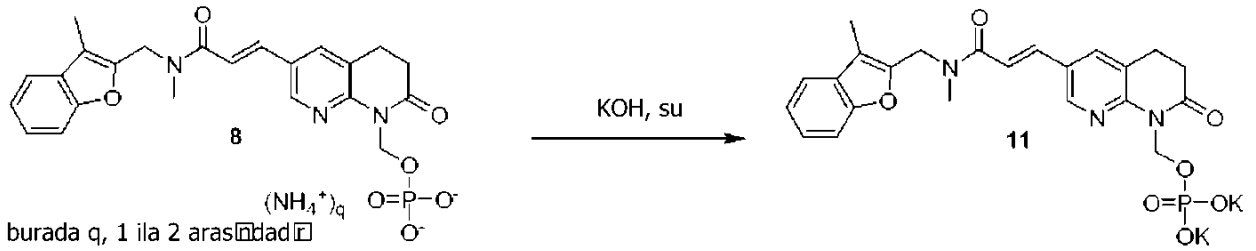
Bileşik 12 sentezi

183°C, 220°C'de ayrışmaktadır

Bileşik 10'dan Bileşik 9 sentezi:

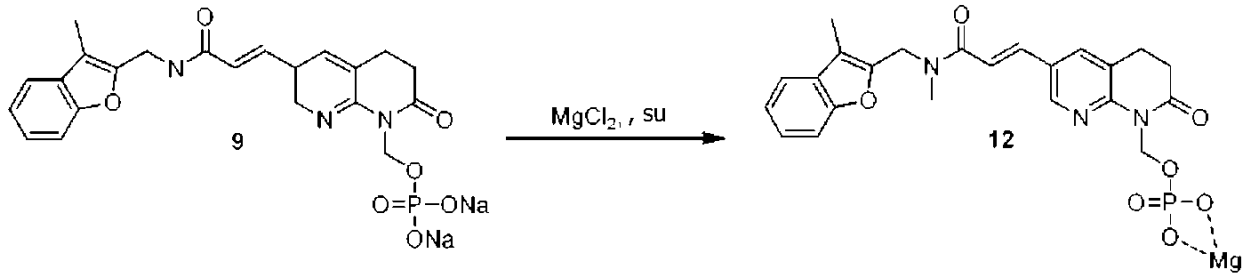
- 5 Bileşik 10 (490 mg, 0.81 mmol) yuvarlak tabanlı bir şişe içine yerleştirilir, ve buna 0.5N sodyum hidroksit (3.05 mL, 1.53 mmol) ilave edilir ve şişe 75°C banyoya aktarılır. Su (2.53 mL) bu işlemin ardından çözeltiye ilave edilir, sonra ardından izopropil alkol (25.2 mL) ilave edilir. Homojen karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır ve baz tohum kristaller ilave edilir. Gece boyunca bekletildikten sonra, bileşik yuvarlak tabanlı şişenin yüzeyine yayılır. Şişeye daha fazla tohum katılır ilave edilir ve şişe kuru buz üzerinde soğutulur. Beyaz katılaşmaya başladıktan sonra karışım 3 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Katılar filtre edilir, izopropil alkol (2 x 20mL) ile yıkanır, hava ile kurutulur, ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 329 mg beyaz toz bileşik 9 elde edilir ve bu ¹H NMR ile saflaştırılır.

15 Bileşik 11 sentezi



- Bileşik 8 (1.11 g, 2.29 mmol) su (100 mL) ve potasyum hidroksit (43.5 mL, 0.1N çözelti, 4.35 mmol) içine yavaşça 5 dakika içinde ilave edilir. Tüm katılar çözelti içine aktarılır ve berrak çözelti filtre kağıdı ile filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak *in vacuo* olarak 2 günde kurutulur ve böylece **Bileşik 11** (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat dipotasyum tuzu (1.11 gram) beyaz kabarık toz olarak elde edilir ve bunun HPLC ve ¹H NMR ile (%>98) saflıkta olduğunu belirlenir.
- 25 Bileşik 11 ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.00 (s, 1H), 7.47-6.58 (m, 7H), 5.50 (m, 2H), 4.47-4.42(2s rotamerlerden, 2H), 2.85-2.78 (2s, 3H), 2.68-2.40 (m, 4H), 1.92-1.90 (2s rotamerlerden, 3H).

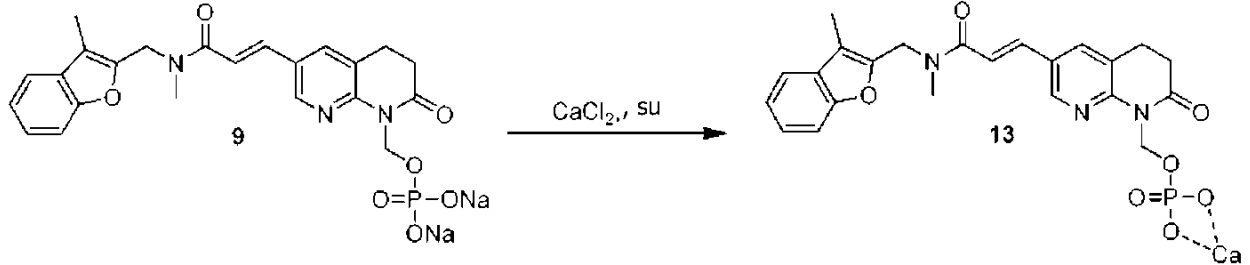
Bileşik 12 sentezi



Bileşik **9** (200 mg, 0.38 mmol) su (12 mL) ve magnezyum klorür heksahidrat (85 mg, 0.42 mmol, 4 mL su içinde) içine yavaşça ilave edilir. Beyaz katı herdeyse hemen ortaya çıkar, 5 karışım gece boyunca karıştırılır, katı filtre edilir, su ile yıkanır, hava ile kurutulur ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece **12** (120 mg) beyaz toz olarak elde edilir çözünmez olması sebebiyle HPLC veya ^1H NMR spektra ile tam olarak analiz edilemez. Bileşik **12** (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat magnezyum tuzudur.

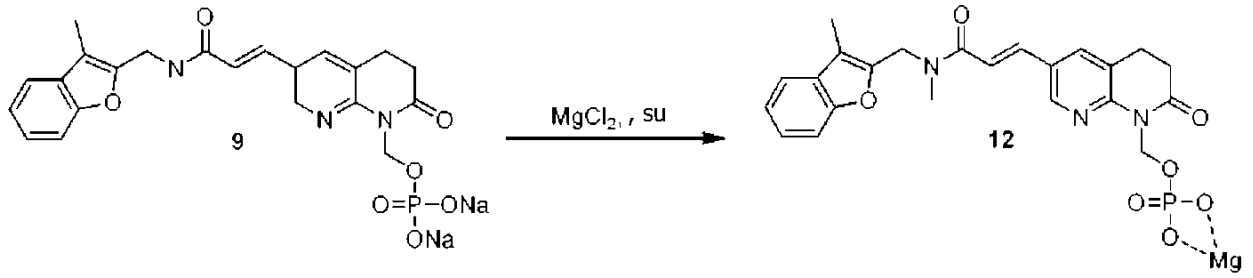
10

Bileşik **13** sentezi:



Su (12 mL) içerisine yerleştirilen Bileşik **9** (200 mg, 0.38 mmol) ve kalsiyum klorür dihidrat 15 (61 mg, 0.41 mmol, 4 mL su içinde) içine yavaşça ilave edilir. Beyaz katı oluşur ve karışım gece boyunca karıştırılır. Elde edilen beyaz katı filtre edilir, su ile yıkanır, hava ile kurutulur ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece **13** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat 20 kalsiyum tuzu) beyaz toz olarak elde edilir (100mg) ve çözünmez olması sebebiyle HPLC veya ^1H NMR spektra ile tam olarak analiz edilemez.

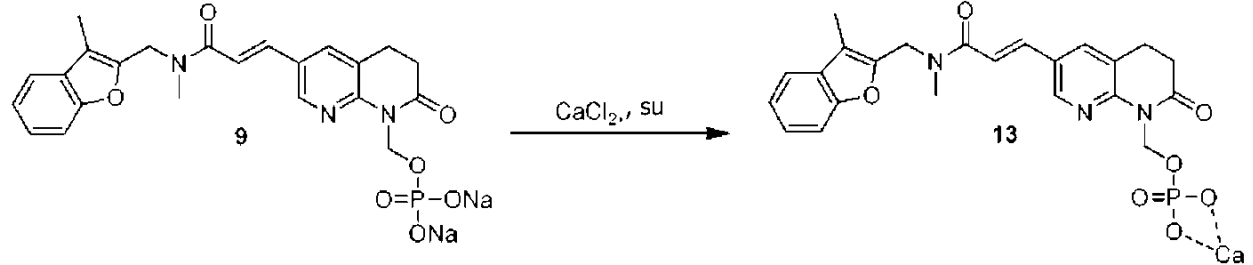
Bileşik 14 preparasyonu



Bileşik **9** (200 mg, 0.38 mmol) su (12 mL) ve magnezyum klorür heksahidrat (85 mg, 0.42 mmol, 4 mL su içinde) içine yavaşça ilave edilir. Beyaz katı heredeysse hemen ortaya çıkar, 5 karışım gece boyunca karıştırılır, katı filtre edilir, su ile yıkanır, hava ile kurutulur ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece **12** (120 mg) beyaz toz olarak elde edilir çözünmez olması sebebiyle HPLC veya ^1H NMR spektra ile tam olarak analiz edilemez. Bileşik **12** (E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat magnezyum tuzudur.

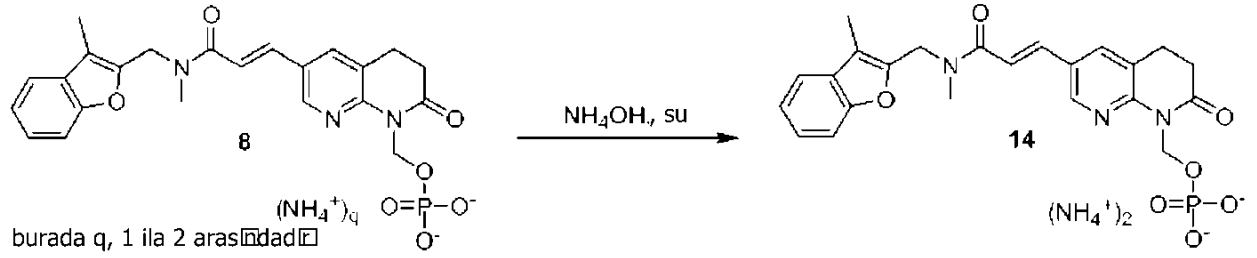
10

Bileşik **13** sentezi:



Su (12 mL) içerisine yerleştirilen Bileşik **9** (200 mg, 0.38 mmol) ve kalsiyum klorür dihidrat 15 (61 mg, 0.41 mmol, 4 mL su içinde) içine yavaşça ilave edilir. Beyaz katı oluşur ve karışım gece boyunca karıştırılır. Elde edilen beyaz katı filtre edilir, su ile yıkanır, hava ile kurutulur ve ardından yüksek vakum altında pompalanır ve böylece **13** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat kalsiyum tuzu) beyaz toz olarak elde edilir (100mg) ve çözünmez olması sebebiyle HPLC veya ^1H 20 NMR spektra ile tam olarak analiz edilemez.

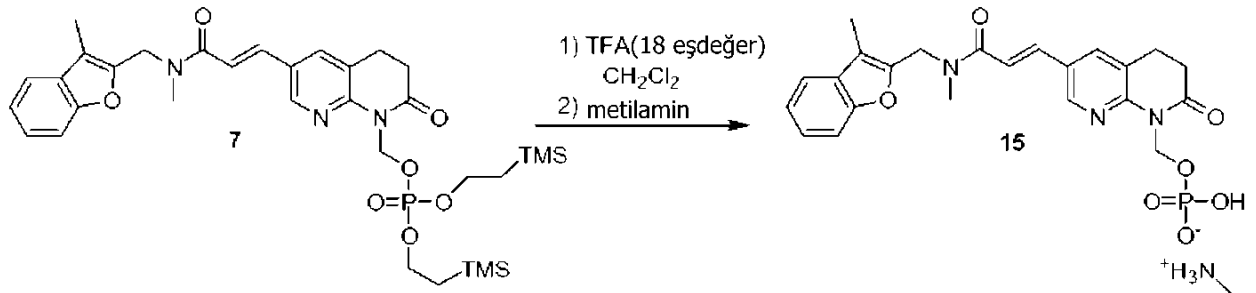
Bileşik 14 preparasyonu



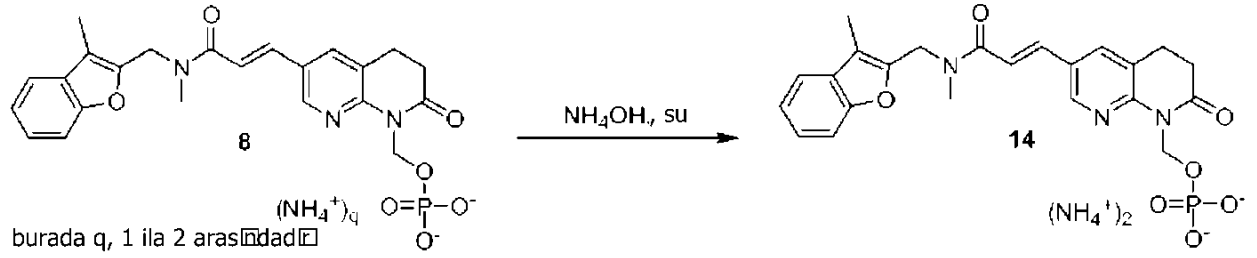
Bileşik **8** (1.11 g, 2.29 mmol) su (100 mL) ve amonyum hidroksit 0.1M (23 mL, 2.3 mmol) içine yavaşça ilave edilir. Tüm katılar çözelti içine akartılır ve berrak çözelti filtre kağıdı ile filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak 2 günde kurutulur ve böylece **14** (1.1 gram) beyaz kabarcıklı amorf bir toz elde edilir ki bu HPLC ve ¹H NMR ile analitik olarak (>98) saflıkta olduğunu belirlenir. Bileşik **14** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat diamonyum tuzu) daha az çözünür olan bileşik 8 ile kıyaslandığında suda daha fazla çözünen amorf bir yapı olduğu görülür.

Bileşik 14: ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.10 (d, 1H), 7.63-6.75(m, 7H), 5.62 (m, 2H), 4.52(s, 2H), 2.95-2.87 (2s rotamerlerden, 3H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.05-2.03 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **15** sentezi



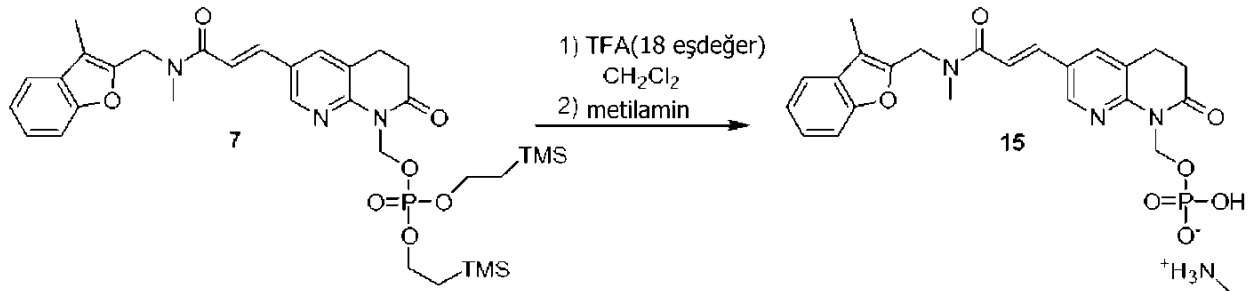
Bileşik **7** (1 g, 1.46 mmol) diklorometan (6 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı), buna yavaşça diklorometan içinde yer alan (0.9 mL) trifloroasetik asit (1.95 mL, 26.2 mmol) ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve metilamin (%40, su/3.88 mL içerisinde) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım konsantre edilir, toluen içinde süspanse edilir ve konsantre edilir (4x kere tekrarlanır) ve böylece su çıkarılır ve tortu kuru oluncaya kadar yüksek vakum altında pompalanır. Tortu gece boyunca %5 izopropanol /dietil eter içinde karıştırılır, katı filtre edilir, (%5 izopropanol



Bileşik **8** (1.11 g, 2.29 mmol) su (100 mL) ve amonyum hidroksit 0.1M (23 mL, 2.3 mmol) içine yavaşça ilave edilir. Tüm katılar çözelti içine akartılır ve berrak çözelti filtre kağıdı ile filtre edilir ve böylece parçacıklar temizlenir. Sulu çözelti ardından dondurularak 2 günde kurutulur ve böylece **14** (1.1 gram) beyaz kabarcıklı amorf bir toz elde edilir ki bu HPLC ve ¹H NMR ile analitik olarak (>98) saflıkta olduğunu belirlenir. Bileşik **14** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat diamonyum tuzu) daha az çözünür olan bileşik 8 ile kıyaslandığında suda daha fazla çözünen amorf bir yapı olduğu görülür.

Bileşik 14: ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.10 (d, 1H), 7.63-6.75(m, 7H), 5.62 (m, 2H), 4.52(s, 2H), 2.95-2.87 (2s rotamerlerden, 3H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.05-2.03 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **15** sentezi

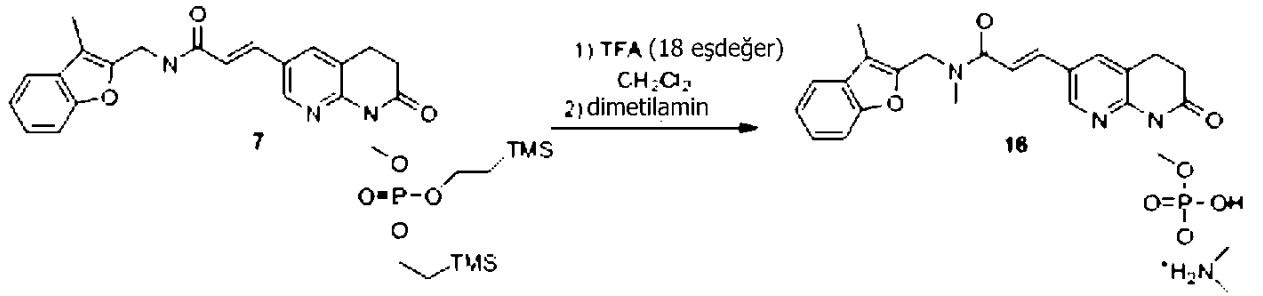


Bileşik **7** (1 g, 1.46 mmol) diklorometan (6 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı), buna yavaşça diklorometan içinde yer alan (0.9 mL) trifloroasetik asit (1.95 mL, 26.2 mmol) ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve metilamin (%40, su/3.88 mL içerisinde) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım konsantre edilir, toluen içinde süspanse edilir ve konsantre edilir (4x kere tekrarlanır) ve böylece su çıkarılır ve tortu kuru oluncaya kadar yüksek vakum altında pompalanır. Tortu gece boyunca %5 izopropanol /dietil eter içinde karıştırılır, katı filtre edilir, (%5 izopropanol

/dietileter) içinde karıştırılır ve katı filtre edilir. Elde edilen katı ardından süspanse edilir ve 30 mL izopropil alkol içinde karıştırılır (60°C 1 saat, ardından 3 gün oda sıcaklığında) filtre edilir ve katı karıştırılır 30 mL izopropil alkol içinde (60°C 4 saat, ardından oda sıcaklığında gece boyunca) ve filtre edilir. Bu katı ardından izopropanol ile yıkanır, hava ile kurutulur ve vakum ile kurutulur ve böylece 330 mg bileşik **15** beyaz toz olarak elde edilir ve bu HPLC ve ¹H NMR ile analitik olarak saf olduğu (%>97) belirlenir. ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monobazik metilamonyum tuz.)

Bileşik **15** ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.87 (d, 1H), 7.22-6.35(m, 7H), 5.45 (br s, 2H), 4.30-4.22 (2s rotamerlerden, 2H), 2.64-2.62 (2s rotamerlerden, 3H), 2.50-2.27 (m, 7H), 1.75-1.70 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **16** sentezi:



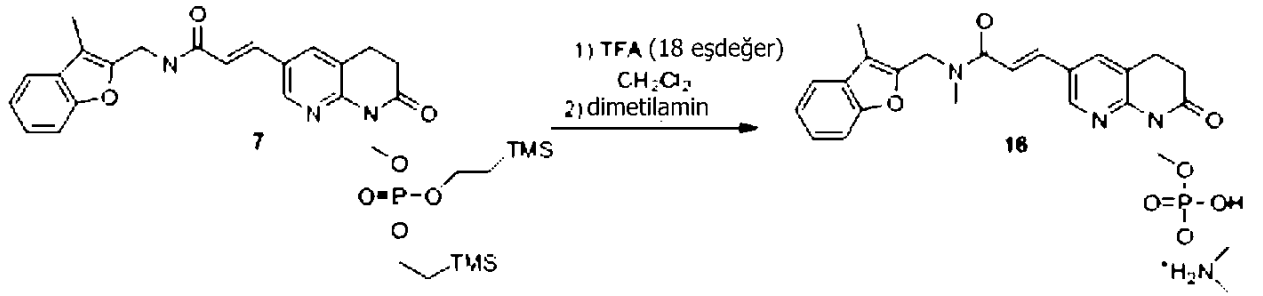
Bileşik **7** (2.1 g, 3.06 mmol) diklorometan (12 mL) içinde çözündürülür ve - 10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı), buna yavaşça diklorometan (2 mL) içerisinde trifloroasetik asit (4.09 mL, 55 mmol) ilave edilir ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ardından < - 30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve dimetilamin (%40 su içinde, 1.9 mL) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım konsantre edilir, toluen ile seyreltilir ve konsantre edilir (4x kere tekrarlanır) ve böylece su çıkarılır ve tortu kuru oluncaya kadar yüksek vakum altında pompalanır. Tortu gece boyunca karıştırılır 5 mL izopropanol / 50 mL dietileter, ve katı filtre edilir. Katı tortu elde edilir ardından 60 mL izopropil alkol içinde süspanse edilir (65°C 2 saat boyunca bu işlemin ardından oda sıcaklığında gece boyunca), filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanır, hava ile kurutulur, ve bu saflaştırma işlemi ikinci kez tekrarlanır. Katı gece boyunca yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 732 mg Bileşik **16** beyaz toz olarak elde edilir. ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monobazik dimetilamonyum tuzu).

Bileşik **16**: ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.92 (s, 1H), 7.33-6.43(m, 7H), 5.50 (s, 2H), 4.35-

/dietileter) içinde karıştırılır ve katı filtre edilir. Elde edilen katı ardından süspanse edilir ve 30 mL izopropil alkol içinde karıştırılır (60°C 1 saat, ardından 3 gün oda sıcaklığında) filtre edilir ve katı karıştırılır 30 mL izopropil alkol içinde (60°C 4 saat, ardından oda sıcaklığında gece boyunca) ve filtre edilir. Bu katı ardından izopropanol ile yıkanır, hava ile kurutulur ve vakum ile kurutulur ve böylece 330 mg bileşik **15** beyaz toz olarak elde edilir ve bu HPLC ve ¹H NMR ile analitik olarak saf olduğu (%>97) belirlenir. ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monobazik metilamonyum tuz.)

Bileşik **15** ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.87 (d, 1H), 7.22-6.35(m, 7H), 5.45 (br s, 2H), 4.30-4.22 (2s rotamerlerden, 2H), 2.64-2.62 (2s rotamerlerden, 3H), 2.50-2.27 (m, 7H), 1.75-1.70 (2s rotamerlerden, 3H).

Bileşik **16** sentezi:

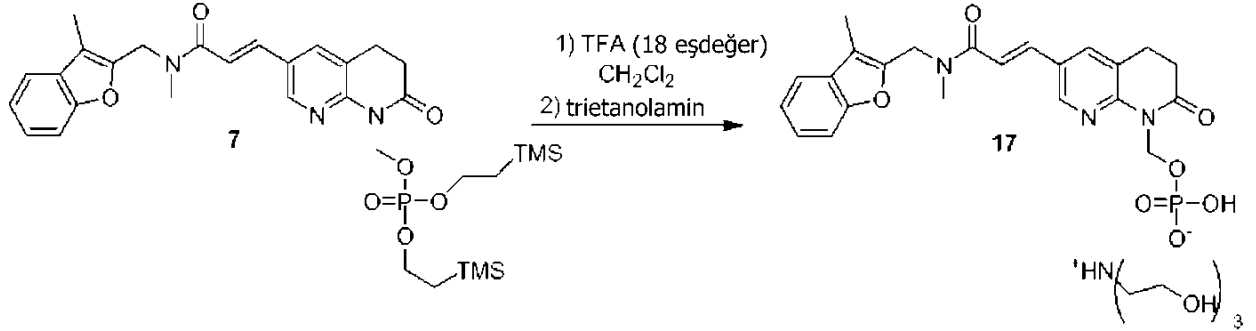


Bileşik **7** (2.1 g, 3.06 mmol) diklorometan (12 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı), buna yavaşça diklorometan (2 mL) içerisinde trifloroasetik asit (4.09 mL, 55 mmol) ilave edilir ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve dimetilamin (%40 su içinde, 1.9 mL) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım konsantre edilir, toluen ile seyreltilir ve konsantre edilir (4x kere tekrarlanır) ve böylece su çıkarılır ve tortu kuru oluncaya kadar yüksek vakum altında pompalanır. Tortu gece boyunca karıştırılır 5 mL izopropanol / 50 mL dietileter, ve katı filtre edilir. Katı tortu elde edilir ardından 60 mL izopropil alkol içinde süspanse edilir (65°C 2 saat boyunca bu işlemin ardından oda sıcaklığında gece boyunca), filtre edilir, izopropil alkol ile yıkanır, hava ile kurutulur, ve bu saflaştırma işlemi ikinci kez tekrarlanır. Katı gece boyunca yüksek vakum altında pompalanır ve böylece 732 mg Bileşik **16** beyaz toz olarak elde edilir. ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metilfosfat monobazik dimetilamonyum tuzu).

Bileşik **16**: ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.92 (s, 1H), 7.33-6.43(m, 7H), 5.50 (s, 2H), 4.35-

4.30 (2s rotamerlerden, 2H), 2.75-2.73 (2s rotamerlerden, 3H), 2.58-2.27 (m, 10H), 1.82 (s, 3H).

Bileşik **17** sentezi:



5

Bileşik **7** (1.95 g, 2.84 mmol) diklorometan (12 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı). Diklorometan içinde yer alan (3 mL) trifloroasetik asit (3.8 mL, 51 mmol) yavaşça soğutulmuş çözeltiye ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (3 mL) trietanolamin (7.9 mL, 60 mmol) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım %10 izopropil alkol /dietil eter (20 mL) içinde süspanse edilir, gece boyunca karıştırılır ve filtre edilir, ve böylece ürün ve arzu edilmeyen tuzlardan oluşan bir katı elde edilir. Filtratlar kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve tortu %10 izopropil alkol /dietil eter ile öğütülür. %10 izopropanol/dietileter içinde 2 kere yıkandıktan sonra, arzu edilen bileşik kristalleştirilir ve izopropil alkol (2x 20 mL) ile yıkanır, filtre edilir ve hava ile kurutulur. Arzu edilen bileşik **17** ¹H NMR ile saflaştırılır ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin- 1 (2H)-il]metilfosfat monobazik trietanolamonyum tuzu).

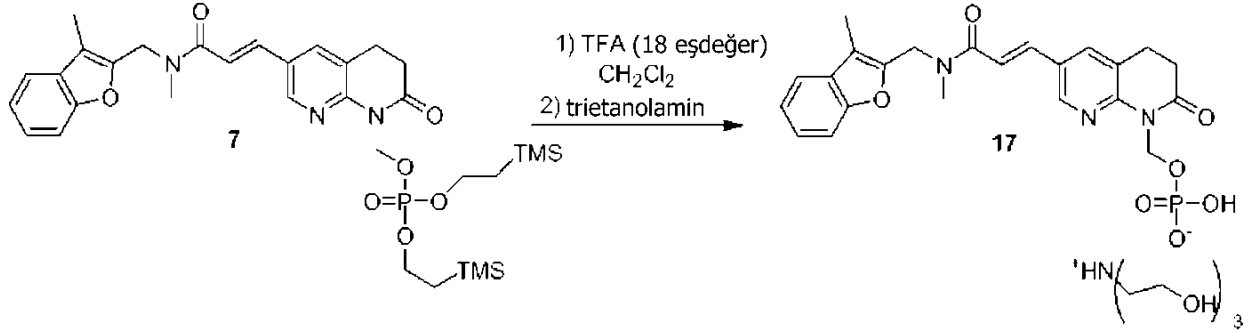
Bileşik **17**: ¹H NMR (400 MHz D₂O): δ 8.05 (m, 1H), 7.58-6.70 (m, 7H), 5.60 (br s, 2H), 4.58-4.54 (2s rotamerlerden, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.30 (br s, 6H), 3.08, 1.97 (m, 10H).

20

Bileşik **18** sentezi:

4.30 (2s rotamerlerden, 2H), 2.75-2.73 (2s rotamerlerden, 3H), 2.58-2.27 (m, 10H), 1.82 (s, 3H).

Bileşik **17** sentezi:



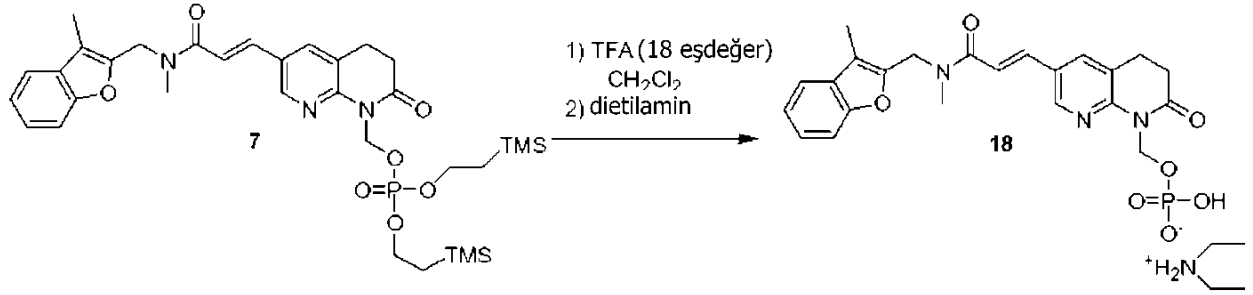
5

Bileşik **7** (1.95 g, 2.84 mmol) diklorometan (12 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı). Diklorometan içinde yer alan (3 mL) trifloroasetik asit (3.8 mL, 51 mmol) yavaşça soğutulmuş çözeltiye ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır ve ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (3 mL) trietanolamin (7.9 mL, 60 mmol) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım %10 izopropil alkol /dietil eter (20 mL) içinde süspanse edilir, gece boyunca karıştırılır ve filtre edilir, ve böylece ürün ve arzu edilmeyen tuzlardan oluşan bir katı elde edilir. Filtratlar kuru oluncaya kadar buharlaştırılır ve tortu %10 izopropil alkol /dietil eter ile öğütülür. %10 izopropanol/dietileter içinde 2 kere yıkandıktan sonra, arzu edilen bileşik kristalleştirilir ve izopropil alkol (2x 20 mL) ile yıkanır, filtre edilir ve hava ile kurutulur. Arzu edilen bileşik **17** ¹H NMR ile saflaştırılır ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin- 1 (2H)-il]metilfosfat monobazik trietanolamonyum tuzu).

Bileşik **17**: ¹H NMR (400 MHz D₂O): δ 8.05 (m, 1H), 7.58-6.70 (m, 7H), 5.60 (br s, 2H), 4.58-4.54 (2s rotamerlerden, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.30 (br s, 6H), 3.08, 1.97 (m, 10H).

20

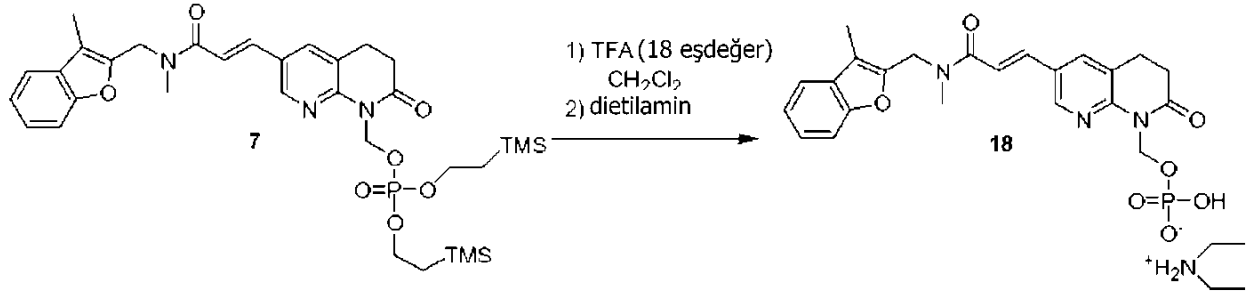
Bileşik **18** sentezi:



Bileşik **7** (2.2 g, 3.2 mmol) diklorometan (13 mL) içinde çözündürülür ve -10°C 'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) buna yavaşça diklorometan içinde yer alan (3 mL) trifloroasetik asit (4.3 mL, 58 mmol) ilave edilir. Karışım -10°C 'de 15 dakika boyunca karıştırılır, ardından $< -30^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (3 mL) dietilamin (6.95 mL) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım buharlaştırılarak üzerinde konsantre edilir. Tortu etil asetat içinde karıştırılarak kristalleştirilir. Katı filtre edilir ardından izopropil alkol (iPrOH) içinde 3 kere yıkanır, filtre edilir, ve hava ile kurutulur ve böylece 1.1 g arzu edilen Bileşik **18** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il]-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il] metilfosfat monobazik dietilamonyum tuzu) elde edilir.

Bileşik **18**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 8.45 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.55-7.12(m, 6H), 6.70 (s, 2H), 4.97, 4.77 (2s, 2H), 3.85 (q, 4H), 3.18-2.25 (m, 10H), 1.15 (t, 6H).

Alternatif sentetik yol ile kilit aramada bileşik **7** aşağıdaki Şema 3'te açıklanmaktadır. Kilit aramada, bileşik **7**'nin ardından Şema 2'de açıklanmış gibi hedef bileşik **10**'a dönüştürülür.

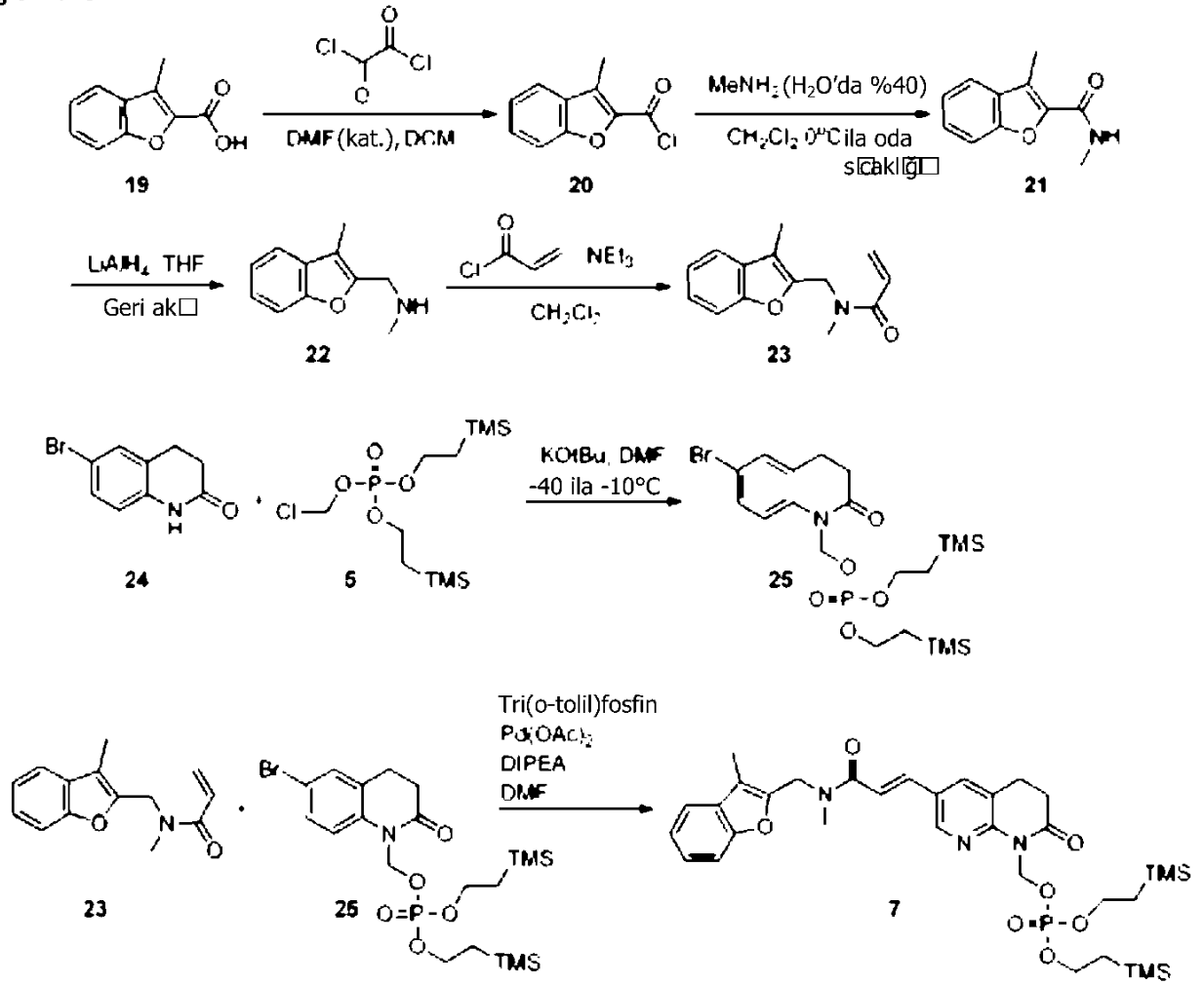


Bileşik **7** (2.2 g, 3.2 mmol) diklorometan (13 mL) içinde çözündürülür ve -10°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) buna yavaşça diklorometan içinde yer alan (3 mL) trifloroasetik asit (4.3 mL, 58 mmol) ilave edilir. Karışım -10°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır, ardından < -30°C'ye soğutulur (banyo sıcaklığı) ve diklorometan içinde yer alan (3 mL) dietilamin (6.95 mL) yavaşça ilave edilir. Soğuk banyo ardından çıkarılır ve karışım oda sıcaklığında beklemeye alınır. Karışım buharlaştırılarak üzerinde konsantre edilir. Tortu etil asetat içinde karıştırılarak kristalleştirilir. Katı filtre edilir ardından izopropil alkol (iPrOH) içinde 3 kere yıkanır, filtre edilir, ve hava ile kurutulur ve böylece 1.1 g arzu edilen Bileşik **18** ((E)-6-[(N-metil-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)amino)-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-okso-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il] metilfosfat monobazik dietilamonyum tuzu) elde edilir.

Bileşik **18**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 8.45 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.55-7.12(m, 6H), 6.70 (s, 2H), 4.97, 4.77 (2s, 2H), 3.85 (q, 4H), 3.18-2.25 (m, 10H), 1.15 (t, 6H).

Alternatif sentetik yol ile kilit aramada bileşik **7** aşağıdaki Şema 3'te açıklanmaktadır. Kilit aramada, bileşik **7**'nin ardından Şema 2'de açıklanmış gibi hedef bileşik **10**'a dönüştürülür.

Şema 3

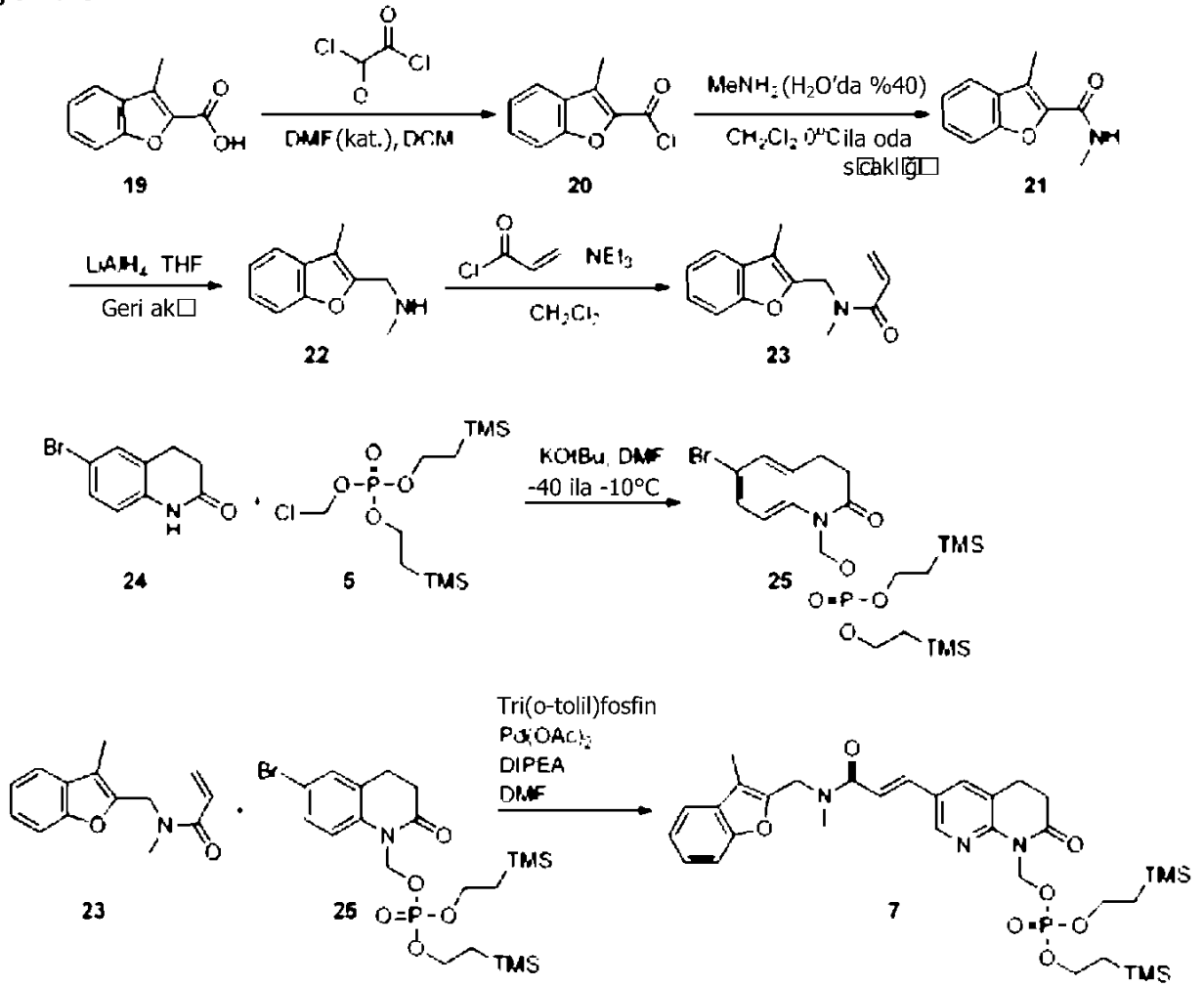


Bileşik **20** sentezi:

- 5 Oksalil klorür (193 μL , 2.21 mmol, 2.0 eşdeğeri) oda sıcaklığında diklorometan içinde yer alan (17 mL) ticari olarak temin edilebilir bileşik **19** (300 mg, 1.07 mmol) ve DMF (bir damla) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Su (30 mL) reaksiyon içine ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman diklorometan ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 300 mg (%90 verim) arzu edilen asid klorür **20** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **21** sentezi:

Şema 3



Bileşik **20** sentezi:

- 5 Oksalil klorür (193 μL , 2.21 mmol, 2.0 eşdeğeri) oda sıcaklığında diklorometan içinde yer alan (17 mL) ticari olarak temin edilebilir bileşik **19** (300 mg, 1.07 mmol) ve DMF (bir damla) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır. Su (30 mL) reaksiyon içine ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman diklorometan ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 300 mg (%90 verim) arzu edilen asid klorür **20** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **21** sentezi:

Metilamin (%40 su içinde, 189 µL, 5.39 mmol, 3.5 eşdeğeri) 0°C'de diklorometan içinde yer alan (15 mL) bileşik **20** (300 mg, 1.54 mmol) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Su (50 mL) reaksiyon içine ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman diklorometan ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve filtrat *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 291 mg (%100 verim) arzu edilen amit **21** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **22** sentezi:

THF (12 mL) içinde yer alan karışım bileşik **21** (286 mg, 1.51 mmol) çözeltisine LiAlH₄ (75 mg, 1.96 mmol, 1.3 eşdeğeri) kısım kısım olarak oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışım karıştırılır ve 5 saat boyunca reflaksa ısıtılır ve ardından 0°C'ye soğutulur. Su (68 µL) ilave edilir ve karışım 10 dakika boyunca karıştırılır. Sodyum hidroksit %15 sulu çözelti (75 µL) ilave edilir ve karışım ilave 15 dakika karıştırılır. Son olarak su (227 µL) ilave edilir ve çözelti Selit pedi ile filtre edilir ve EtOAc ile durulanır. İki katmanlar ayrıştırılır ve sulu katman EtOAc ile iki kere ekstrakte edilir. Organik katmanlar birleştirilir ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 235 mg (%89 verim) arzu edilen amin ürünü **22** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırılmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **23** sentezi:

Diklorometan içinde yer alan (6.7 mL) karışım bileşik **22** (117 mg, 0.671 mmol) çözeltisine trietilamin (140 µL, 1.00 mmol, 1.49 eşdeğeri) oda sıcaklığında damla şeklinde ilave edilir ve bu işlemin ardından akrilol klorür (109 µL, 1.34 mmol, 2.0 eşdeğeri) ilave edilir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır ve solvent ve reaktanlar *in vacuo* olarak çıkarılır. Ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (gradyan, %0 ila %40 EtOAc, heksan içinde) ve böylece 77 mg (%50 verim) arzu edilen akrilamit **23** elde edilir.

Bileşik **23**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.80-6.60 (m, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 5.75 (t, 1H), 4.80-4.50 (2s rotamerlerden, 2H), 3.20-3.00 (2s rotamerlerden, 3H), 2.30 (s, 3H).

Bileşik **25** sentezi:

Metilamin (%40 su içinde, 189 µL, 5.39 mmol, 3.5 eşdeğeri) 0°C'de diklorometan içinde yer alan (15 mL) bileşik **20** (300 mg, 1.54 mmol) çözeltisine damla şeklinde ilave edilir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırılır. Su (50 mL) reaksiyon içine ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman diklorometan ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve filtrat *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 291 mg (%100 verim) arzu edilen amit **21** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **22** sentezi:

THF (12 mL) içinde yer alan karışım bileşik **21** (286 mg, 1.51 mmol) çözeltisine LiAlH₄ (75 mg, 1.96 mmol, 1.3 eşdeğeri) kısım kısım olarak oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışım karıştırılır ve 5 saat boyunca reflaksa ısıtılır ve ardından 0°C'ye soğutulur. Su (68 µL) ilave edilir ve karışım 10 dakika boyunca karıştırılır. Sodyum hidroksit %15 sulu çözelti (75 µL) ilave edilir ve karışım ilave 15 dakika karıştırılır. Son olarak su (227 µL) ilave edilir ve çözelti Selit pedi ile filtre edilir ve EtOAc ile durulanır. İki katmanlar ayrıştırılır ve sulu katman EtOAc ile iki kere ekstrakte edilir. Organik katmanlar birleştirilir ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece 235 mg (%89 verim) arzu edilen amin ürünü **22** elde edilir. Bu materyal ilave saflaştırmaya gerek kalmadan kullanılır.

Bileşik **23** sentezi:

Diklorometan içinde yer alan (6.7 mL) karışım bileşik **22** (117 mg, 0.671 mmol) çözeltisine trietilamin (140 µL, 1.00 mmol, 1.49 eşdeğeri) oda sıcaklığında damla şeklinde ilave edilir ve bu işlemin ardından akrilol klorür (109 µL, 1.34 mmol, 2.0 eşdeğeri) ilave edilir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılır ve solvent ve reaktanlar *in vacuo* olarak çıkarılır. Ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (gradyan, %0 ila %40 EtOAc, heksan içinde) ve böylece 77 mg (%50 verim) arzu edilen akrilamit **23** elde edilir.

Bileşik **23**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.80-6.60 (m, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 5.75 (t, 1H), 4.80-4.50 (2s rotamerlerden, 2H), 3.20-3.00 (2s rotamerlerden, 3H), 2.30 (s, 3H).

Bileşik **25** sentezi:

Ticari olarak temin edilebilir bileşik **24** (300 mg, 1.32 mmol) DMF içine yerleştirilir (13 mL), -40°C'ye soğutulur ve KOtBu (162 mg, 1.45 mmol, 1.1 eşdeğeri) kısımlar halinde ilave edilir. Çözelti 90 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bileşik **5** (1150 mg, 3.33 mmol 3 mL DMF içinde çözündürülür, 2.3 eşdeğeri), 15 dakika içinde ilave edilir. Sarı kavuniçi çözelti ilave 2 saat karıştırılır ve -28°C'ye getirilir. Koyu kavuniçi çözelti 1.5 saat karıştırılır ve -10°C'ye getirilir ve ardından 1.5 saat ısıtarak -5°C'ye getirilir. Reaksiyon seyreltilmiş amonyum klorür (60 mL) ile ısıtılır ve bu işlemin ardından su (20 mL) ilave edilir. Organik ve sulu katmanlar ayrıştırılır. Sulu katman etil asetat (80 mL) ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar su ile tekrar ekstrakte edilir (100 mL) ve böylece DMF çöktürülür ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Kurutulmuş organik katmanlar filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece katı bir tortu elde edilir. Ham katılaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (24 g silika jel, %50-100 EtOAc/heks kullanılır) ve böylece 150 mg (%22 verim) saf bileşik **25** viskoz açık sarı yağ olarak elde edilir.

Bileşik **25**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.00 (d, 2H), 4.10 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.05 (m, 4H), 0.00 (s, 18H).

Bileşik **7** sentezi:

Bileşik **23** (77 mg, 0.336 mmol) ve bileşik **25** (150 mg, 0.279 mmol) kuru DMF (2.8 mL) içinde nitrojen atmosferi altında çözündürülür. Buna çözelti şu sırayla izlenerek ilave edilir: nitrojen atmosferi altında paladyum (II) asetat (1.56 mg, 0.007 mmol), tri(o-tolil)fosfin (4.24 mg, 0.014 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (74 µL, 0.418 mmol). Reaksiyon karışımı 80°C'de 4 saat boyunca karıştırılır ve ardından oda sıcaklığına soğutulur. Etil asetat (20 mL) ve amonyum klorür (20 mL) doymuş sulu çözeltisi ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman etil asetat ile iki kere daha ekstrakte edilir. Organik katmanlar birleştirilir ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve katı *in vacuo* olarak konsantre edilir. Ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (gradyan, %50 ila %100 EtOAc heksan içinde) ve böylece 26.5 mg (%14 verim) arzu edilen bileşik **7** elde edilir; ¹H-NMR, MS ve HPLC ile kilit 7 ile aynı olduğu belirtilir.

Örnek 2: Çözünürlük Testleri

Burada açıklanan bileşikler, 25°C'de sulu çözünürlük için test edilmiştir. Sonuçlar, aşağıdaki Tablo A'da özetlenmektedir. Bis-sodyum ve bis-amonyum bileşikleri, çözünürlük deneyleri esnasında hantal jeller oluşturmuştur. Bu nedenle çözünürlükleri ölçülmemiştir. Ayrıca orijinal

Ticari olarak temin edilebilir bileşik **24** (300 mg, 1.32 mmol) DMF içine yerleştirilir (13 mL), -40°C'ye soğutulur ve KOtBu (162 mg, 1.45 mmol, 1.1 eşdeğeri) kısımlar halinde ilave edilir. Çözelti 90 dakika boyunca karıştırılır ve bu işlemin ardından bileşik **5** (1150 mg, 3.33 mmol 3 mL DMF içinde çözündürülür, 2.3 eşdeğeri), 15 dakika içinde ilave edilir. Sarı kavuniçi çözelti ilave 2 saat karıştırılır ve -28°C'ye getirilir. Koyu kavuniçi çözelti 1.5 saat karıştırılır ve -10°C'ye getirilir ve ardından 1.5 saat ısıtarak -5°C'ye getirilir. Reaksiyon seyreltilmiş amonyum klorür (60 mL) ile ısıtılır ve bu işlemin ardından su (20 mL) ilave edilir. Organik ve sulu katmanlar ayrıştırılır. Sulu katman etil asetat (80 mL) ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik katmanlar su ile tekrar ekstrakte edilir (100 mL) ve böylece DMF çöktürülür ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Kurutulmuş organik katmanlar filtre edilir ve *in vacuo* olarak konsantre edilir ve böylece katı bir tortu elde edilir. Ham katı flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (24 g silika jel, %50-100 EtOAc/heks kullanılır) ve böylece 150 mg (%22 verim) saf bileşik **25** viskoz açık sarı yağ olarak elde edilir.

Bileşik **25**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.00 (d, 2H), 4.10 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.05 (m, 4H), 0.00 (s, 18H).

Bileşik **7** sentezi:

Bileşik **23** (77 mg, 0.336 mmol) ve bileşik **25** (150 mg, 0.279 mmol) kuru DMF (2.8 mL) içinde nitrojen atmosferi altında çözündürülür. Buna çözelti şu sırayla izlenerek ilave edilir: nitrojen atmosferi altında paladyum (II) asetat (1.56 mg, 0.007 mmol), tri(o-tolil)fosfin (4.24 mg, 0.014 mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (74 µL, 0.418 mmol). Reaksiyon karışımı 80°C'de 4 saat boyunca karıştırılır ve ardından oda sıcaklığına soğutulur. Etil asetat (20 mL) ve amonyum klorür (20 mL) doymuş sulu çözeltisi ilave edilir ve iki evre ayrıştırılır. Sulu katman etil asetat ile iki kere daha ekstrakte edilir. Organik katmanlar birleştirilir ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkanır, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulur, filtre edilir ve katı *in vacuo* olarak konsantre edilir. Ham ürün flaş kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır (gradyan, %50 ila %100 EtOAc heksan içinde) ve böylece 26.5 mg (%14 verim) arzu edilen bileşik **7** elde edilir; ¹H-NMR, MS ve HPLC ile kilit 7 ile aynı olduğu belirtilir.

Örnek 2: Çözünürlük Testleri

Burada açıklanan bileşikler, 25°C'de sulu çözünürlük için test edilmiştir. Sonuçlar, aşağıdaki Tablo A'da özetlenmektedir. Bis-sodyum ve bis-amonyum bileşikleri, çözünürlük deneyleri esnasında hantal jeller oluşturmuştur. Bu nedenle çözünürlükleri ölçülmemiştir. Ayrıca orijinal

olarak amorf bis-sodyum tuzun, sulu tamponda 7 gün içinde kristalleştiği, <5 mg/mL'lik (pH 6.6-7.1) bir çözünürlüğe yol açtığı belirtilmelidir.

Tablo A. 25°C'de Su İçinde Bazı Tuzların Çözünürlüğü (mg serbest asit eşdeğeri/mL).

Tuz	Su (mg/mL)	Yorumlar
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) Bileşik 9	----	Jel oluşturur
Bis-Amonyum (amorf) (Bileşik C) Bileşik 14	----	Jel oluşturur
Bis-Potasyum (amorf) (Bileşik 11)	>100	
Bis-Potasyum (kristalin) (Bileşik 11)	30-35	
Kalsiyum (Bileşik 13)	<0.1	
Magnesium (Bileşik 12)	<1	
Monobazik Monometilamonyum (15)	<20	Jel oluşturur
Monobazik Dimetilamonyum (16)	20-30	Jel oluşturur
Monobazik Dietilamonyum (18)	50-60	Jel oluşturur
Monobazik Trietanolamonyum (17)	5-15	Jel oluşturur
Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) Bileşik 10	>300	
Bileşik IV	<0.001	

5 Örnek 3: Katı Hal Kararlılık Testleri

Burada açıklanan çeşitli bileşikler, uzun süreli katı hal kararlılık protokolüne yerleştirilmiştir. Bileşikler, 30°C/%65 RH (bağıl nem), 40°C/%75 RH, 50°C ve 60°C'de (ortam nemliliği) PTFE astarlı kapaklarla kapatılan cam küçük şişelerde depolanmıştır. 4 haftanın ardından yapılan sonuçlar, Tablo B1'de ve 3 ayın ardından sonuçlar, Tablo B2'de gösterilmektedir. Görünüş ve saflık analizi, HPLC ve XPRD kullanılarak gerçekleştirilmiştir. HPLC analizleri, YMC-Pack ODS-AQ alt 3 µm, 150 x 4.6 mm'ye sahip bir Agilent HP1100 HPLC (İstasyon Kimliği: LZPES HPLC 04) gibi standart ekipman kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- 15 Bis-etanolamonyum bileşiği (bileşik **A, 10**), bis-sodyum ve bis-potasyum bileşikleri üzerinde gözle görülür biçimde geliştirilmiştir katı hal kararlılığına sahiptir (bkz Tablo B1).

Tablo B1. Tuzların Katı Durumunda Stabilitesi (4-hafta)

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	30°C/%65 % RH Alan	40°C/%75 % RH Alan	50°C/AMB ⁺ % Alan	60°C/AMB % Alan
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) bileşik 9	96.4	96.3	84.4	86.8	85.9
Bis-Potasyum (kristalin) (11)	95.4	87.8	64.3	72.5	50.7

olarak amorf bis-sodyum tuzun, sulu tamponda 7 gün içinde kristalleştiği, <5 mg/mL'lik (pH 6.6-7.1) bir çözünürlüğe yol açtığı belirtilmelidir.

Tablo A. 25°C'de Su İçinde Bazı Tuzların Çözünürlüğü (mg serbest asit eşdeğeri/mL).

Tuz	Su (mg/mL)	Yorumlar
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) Bileşik 9	----	Jel oluşturur
Bis-Amonyum (amorf) (Bileşik C) Bileşik 14	----	Jel oluşturur
Bis-Potasyum (amorf) (Bileşik 11)	>100	
Bis-Potasyum (kristalin) (Bileşik 11)	30-35	
Kalsiyum (Bileşik 13)	<0.1	
Magnesium (Bileşik 12)	<1	
Monobazik Monometilamonyum (15)	<20	Jel oluşturur
Monobazik Dimetilamonyum (16)	20-30	Jel oluşturur
Monobazik Dietilamonyum (18)	50-60	Jel oluşturur
Monobazik Trietanolamonyum (17)	5-15	Jel oluşturur
Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) Bileşik 10	>300	
Bileşik IV	<0.001	

5 Örnek 3: Katı Hal Kararlılık Testleri

Burada açıklanan çeşitli bileşikler, uzun süreli katı hal kararlılık protokolüne yerleştirilmiştir. Bileşikler, 30°C/%65 RH (bağıl nem), 40°C/%75 RH, 50°C ve 60°C'de (ortam nemliliği) PTFE astarlı kapaklarla kapatılan cam küçük şişelerde depolanmıştır. 4 haftanın ardından yapılan sonuçlar, Tablo B1'de ve 3 ayın ardından sonuçlar, Tablo B2'de gösterilmektedir. Görünüş ve saflık analizi, HPLC ve XPRD kullanılarak gerçekleştirilmiştir. HPLC analizleri, YMC-Pack ODS-AQ alt 3 µm, 150 x 4.6 mm'ye sahip bir Agilent HP1100 HPLC (İstasyon Kimliği: LZPES HPLC 04) gibi standart ekipman kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- 15 Bis-etanolamonyum bileşiği (bileşik **A, 10**), bis-sodyum ve bis-potasyum bileşikleri üzerinde gözle görülür biçimde geliştirilmiştir katı hal kararlılığına sahiptir (bkz Tablo B1).

Tablo B1. Tuzların Katı Durumunda Stabilitesi (4-hafta)

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	30°C/%65 % RH Alan	40°C/%75 % RH Alan	50°C/AMB ⁺ % Alan	60°C/AMB % Alan
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) bileşik 9	96.4	96.3	84.4	86.8	85.9
Bis-Potasyum (kristalin) (11)	95.4	87.8	64.3	72.5	50.7

Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) bileşik 10	98.9	98.5	98.2	99.3	98.7
*İşık korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan= HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz). +AMB = ortam nemliliği.					

Tablo B2. Tuzların Katı Durumunda stabilitesi (3 ay sonra)

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	30°C/%65 % RH Alan	40°C/%75 % RH Alan	50°C/AMB ⁺ % Alan
Bileşik 10	98.9	98.61	92.75	99.04
*İşık korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan= HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz). +AMB = ortam nemliliği.				

Bis-etanolamonyum bileşiği, Bileşik **A (10)** ayrışma, bis-sodyum bileşiği **9** ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde geliştirilmiş fotostabilite göstermiştir (Tablo C).

5

Tablo C

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	Foto-stabilite % Alan
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) bileşik 9	96.4	55.9
Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) bileşik 10	98.9	97.7
*ICH minimum'un %60'a maruz kalması *İşık korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz).		

Ek olarak kristalin bis-etanolamonyum bileşiği **10**'un (Bileşik **A**), 25 ila 31 kGy'lik bir aralıkta gama ışınlaması için kararlı olduğu kanıtlanmıştır.

- 10 Numuneler, bir Si yonga plakası ile arkaplan plakası üzerine ~20 mg serpererek ve yüzeyin pürüzsüz ve düzeyli olması sağlamak için malzemeyi düz baskılayarak XRPD için hazırlanmıştır. Numuneler, aşağıdaki ekipman parametrelerine göre analiz edilmiştir.

Bruker D8-İleri XRPD S/N: 202298	
Konfigürasyon	Teta/teta Bragg Brentano
Gelen Işın Optiği	Soller yarıçapı = 2° Sapma yarıçapı = 0.2 mm Saçılma önleyici ekran = 21 mm
Dedektör Işın Optiği	Soller yarıçapı = 2.5° Ni filtre Saçılma önleyici yarıçapı = 3 mm
Dedektör	PSD: Lynks Eye, 1° pencere ile birlikte

Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) bileşik 10	98.9	98.5	98.2	99.3	98.7
*İşleten korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan= HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı(konjüge baz). +AMB = ortam nemliliği.					

Tablo B2. Tuzların Katı Durumunda stabilitesi (3 ay sonra)

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	30°C/%65 % RH Alan	40°C/%75 % RH Alan	50°C/AMB ⁺ % Alan
Bileşik 10	98.9	98.61	92.75	99.04
*İşleten korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan= HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı(konjüge baz). +AMB = ortam nemliliği.				

Bis-etanolamonyum bileşiği, Bileşik **A (10)** ayrışma, bis-sodyum bileşiği **9** ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde geliştirilmiş fotostabilite göstermiştir (Tablo C).

5

Tablo C

Tuz	Kontrol* % Alan [#]	Foto-stabilite % Alan
Bis-Sodyum (amorf) (Bileşik B) bileşik 9	96.4	55.9
Bis-Etanolamonyum (kristalin) (Bileşik A) bileşik 10	98.9	97.7
*ICH minimum'un %60'a maruz kalması *İşleten korunan ortam sıcaklığındaki laboratuvar koşullarında kontrol numunesi saklandı #% Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı(konjüge baz).		

Ek olarak kristalin bis-etanolamonyum bileşiği **10**'un (Bileşik **A**), 25 ila 31 kGy'lik bir aralıkta gama ışınlaması için kararlı olduğu kanıtlanmıştır.

- 10 Numuneler, bir Si yonga plakası ile arkaplan plakası üzerine ~20 mg serpererek ve yüzeyin pürüzsüz ve düzeyli olması sağlamak için malzemeyi düz baskılayarak XRPD için hazırlanmıştır. Numuneler, aşağıdaki ekipman parametrelerine göre analiz edilmiştir.

Bruker D8-İleri XRPD S/N: 202298	
Konfigürasyon	Teta/teta Bragg Brentano
Gelen Işın Optiği	Soller yarıçapı = 2° Sapma yarıçapı = 0.2 mm Saçılma önleyici ekran = 21 mm
Dedektör Işın Optiği	Soller yarıçapı = 2.5° Ni filtre Saçılma önleyici yarıçapı = 3 mm
Dedektör	PSD: Lynks Eye, 1° pencere ile birlikte

Tüp	CuK α λ = 1.5418 Å Voltaj = 40 kV, Akım = 40 mA
Tarama Parametreleri	2 - 50° 2 θ Adım ebatı 0.049° 2 θ Adım başına süre 1 sn Toplam Tarama Süresi = 16.5 dakika

XRPD sonuçları Şekiller 3, 4, 5 ve 6'da gösterilmektedir. Tüm durumlarda 3 ayın ardından bileşik **10**'un kristal formunda hiçbir değişiklik olmamıştır. Bileşik **9**, amorfudur ve tüm depolama koşullarında 4 hafta üzerinde hiçbir değişiklik sergilememiştir. Bileşik **11**'e yönelik XRPD, özellikle **40°C/%70 RH** koşulu için 4 hafta boyunca bazı değişiklikler göstermektedir, burada daha keskin tepeler, özellikle 20°2 θ 'nin üzerinde görünmektedir ve kromatogramda pek çok tepe mevcut olmak üzere, 40/75'te (içerik ~%65) 4 haftada önemli bozunmadan geçmiştir.

Bu çalışmalar şunları doğrulamaktadır: bileşik **10**, kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken korunduğunda 30°C/%65 RH ve 50°C'de 3 ay üzerinde fiziksel olarak ve kimyasal olarak kararlı olan bir kristalin tuzdur. Tüm depolama koşullarında 3 ay üzerinde görünüş ve kristal formda hiçbir değişiklik olmamıştır ve ayrıca 28.6-30.9 kGy'lık gama ışınlama maruziyeti için kararlıdır. Bileşik **9**, görünüşte hiçbir değişiklik olmaksızın kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken korunduğunda 30°C/%65 RH'de 1 ay üzerinde kimyasal olarak kararlı olan bir amorf tuzdur ve tüm depolama koşullarında 1 ay üzerinde amorf kalmıştır. Bileşik **11**, kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken ile korunduğunda 30°C/%65 RH'de, 40°C/%75 RH'de ve 50°C'de 1 ay üzerinde kimyasal olarak kararlı olmayan bir kısmi kristalin tuzdur. Görünüşte hiçbir değişiklik olmamıştır ve tüm depolama koşullarında 1 ay üzerinde kısmen kristalin kalmıştır.

Örnek 4: Çözelti Kararlılık Testleri

Bis-etanolamonyum bileşiği **10**, enjeksiyon için suda (WFI) 25 ve 1 mg/mL'de ve suda %5 dekstroзда (DW5) çözündürülmüştür ve çeşitli sıcaklıklarda çözeltide kararlılık için test edilmiştir. WFI'da çözelti kararlılık verisi, Tablo D'de gösterilmektedir. D5W'deki çözelti kararlılık verisi, Tablo E'de gösterilmektedir.

Tüp	CuK α λ = 1.5418 Å Voltaj = 40 kV, Akım = 40 mA
Tarama Parametreleri	2 - 50° 2 θ Adım ebatı 0.049° 2 θ Adım başına süre 1 sn Toplam Tarama Süresi = 16.5 dakika

XRPD sonuçları Şekiller 3, 4, 5 ve 6'da gösterilmektedir. Tüm durumlarda 3 ayın ardından bileşik **10**'un kristal formunda hiçbir değişiklik olmamıştır. Bileşik **9**, amorfudur ve tüm depolama koşullarında 4 hafta üzerinde hiçbir değişiklik sergilememiştir. Bileşik **11**'e yönelik XRPD, özellikle **40°C/%70 RH** koşulu için 4 hafta boyunca bazı değişiklikler göstermektedir, burada daha keskin tepeler, özellikle 20°2 θ 'nin üzerinde görünmektedir ve kromatogramda pek çok tepe mevcut olmak üzere, 40/75'te (içerik ~%65) 4 haftada önemli bozunmadan geçmiştir.

Bu çalışmalar şunları doğrulamaktadır: bileşik **10**, kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken korunduğunda 30°C/%65 RH ve 50°C'de 3 ay üzerinde fiziksel olarak ve kimyasal olarak kararlı olan bir kristalin tuzdur. Tüm depolama koşullarında 3 ay üzerinde görünüş ve kristal formda hiçbir değişiklik olmamıştır ve ayrıca 28.6-30.9 kGy'lık gama ışınlama maruziyeti için kararlıdır. Bileşik **9**, görünüşte hiçbir değişiklik olmaksızın kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken korunduğunda 30°C/%65 RH'de 1 ay üzerinde kimyasal olarak kararlı olan bir amorf tuzdur ve tüm depolama koşullarında 1 ay üzerinde amorf kalmıştır. Bileşik **11**, kapalı küçük şişelerde depolandığında ve iletken ile korunduğunda 30°C/%65 RH'de, 40°C/%75 RH'de ve 50°C'de 1 ay üzerinde kimyasal olarak kararlı olmayan bir kısmi kristalin tuzdur. Görünüşte hiçbir değişiklik olmamıştır ve tüm depolama koşullarında 1 ay üzerinde kısmen kristalin kalmıştır.

Örnek 4: Çözelti Kararlılık Testleri

Bis-etanolamonyum bileşiği **10**, enjeksiyon için suda (WFI) 25 ve 1 mg/mL'de ve suda %5 dekstroзда (DW5) çözündürülmüştür ve çeşitli sıcaklıklarda çözeltide kararlılık için test edilmiştir. WFI'da çözelti kararlılık verisi, Tablo D'de gösterilmektedir. D5W'deki çözelti kararlılık verisi, Tablo E'de gösterilmektedir.

Tablo D. 25°C'de enjeksiyon (WFI) için su içindeki Bileşik A (10)'un çözelti stabilitesi

	Başlangıç		4 saat		24 saat		48 saat	
Koşul	mg/mL	% Alan [#]	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan
Oda sıcaklığı	24.05	99.5	23.9	98.8	22.5	95.2	22.8	91.5
5°C			25.0	99.3	24.4	98.6	23.1	98.0
-20°C			--	--	--	--	24.4	99.2
Oda sıcaklığı	0.97	99.4	0.94	99.0	0.92	95.5	0.64	92.1
5°C			0.96	99.4	0.94	98.1	0.96	98.1
-20°C			--	--	--	--	0.96	99.3

[#] % Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz)

Tablo E. 25°C'de su (D5W) içindeki %5 dekstroзда Bileşik A (10)'un çözelti stabilitesi.

	Başlangıç		4 saat		24 saat		48 saat	
Koşul	mg/mL	% Alan [#]	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan
Oda sıcaklığı	24.4	99.6	24	98.9	23.8	95.6	23	92.1
5°C			24.9	99.3	24.5	98.7	24.5	98.1
-20°C							24.6	99.3
Oda sıcaklığı	1.00	99.5	0.99	99	0.96	96.1	0.95	93.1
5°C			0.99	99.4	0.99	98.8	1.00	98.1
-20°C							0.99	99.3

* % Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz)

Örnek 5: Karşılaştırmalı Farmakokinetik

5

Bileşikler, aşağıda açıklanan koşullar kullanılarak, sırasıyla IV, Y ve Z bileşikler olarak tasarlanan (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamide ait serbest baza (bileşik IV), tosilat anhidrat tuzuna (Bileşik Y) ve tosilat monohidrat tuzuna (bileşik Z) karşı farmakokinetik parametreler ve oral biyoyararlanım için hem insanlarda hem de köpeklerde test yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları Tablo F'de gösterilmektedir.

10

Tablo D. 25°C'de enjeksiyon (WFI) için su içindeki Bileşik A (10)'un çözelti stabilitesi

	Başlangıç		4 saat		24 saat		48 saat	
Koşul	mg/mL	% Alan [#]	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan
Oda sıcaklığı	24.05	99.5	23.9	98.8	22.5	95.2	22.8	91.5
5°C			25.0	99.3	24.4	98.6	23.1	98.0
-20°C			--	--	--	--	24.4	99.2
Oda sıcaklığı	0.97	99.4	0.94	99.0	0.92	95.5	0.64	92.1
5°C			0.96	99.4	0.94	98.1	0.96	98.1
-20°C			--	--	--	--	0.96	99.3

[#] % Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz)

Tablo E. 25°C'de su (D5W) içindeki %5 dekstroзда Bileşik A (10)'un çözelti stabilitesi.

	Başlangıç		4 saat		24 saat		48 saat	
Koşul	mg/mL	% Alan [#]	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan	mg/mL	% Alan
Oda sıcaklığı	24.4	99.6	24	98.9	23.8	95.6	23	92.1
5°C			24.9	99.3	24.5	98.7	24.5	98.1
-20°C							24.6	99.3
Oda sıcaklığı	1.00	99.5	0.99	99	0.96	96.1	0.95	93.1
5°C			0.99	99.4	0.99	98.8	1.00	98.1
-20°C							0.99	99.3

* % Alan = HPLC analizi ile toplam analiz pik alanına Bileşik IV'ün rölatif % alanı (konjüge baz)

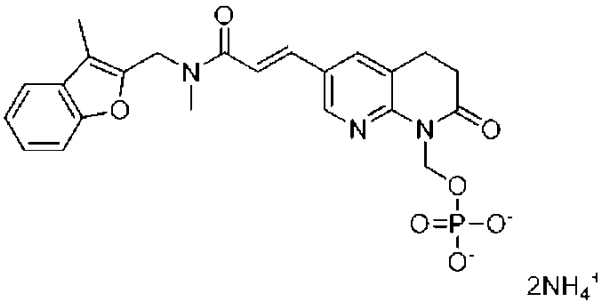
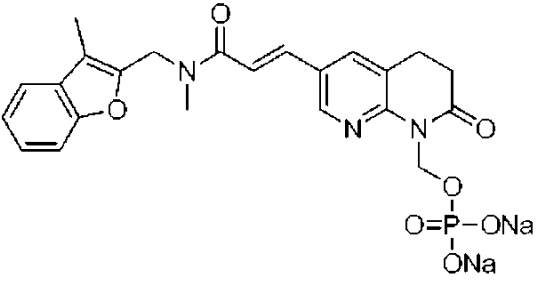
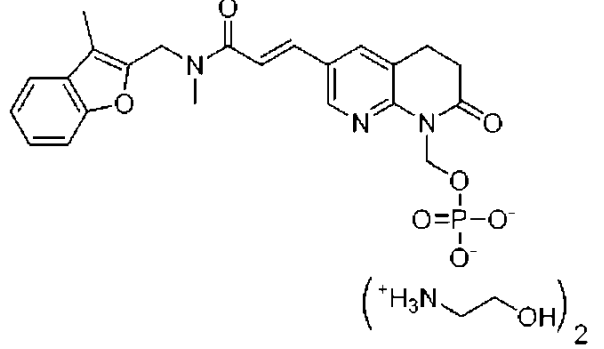
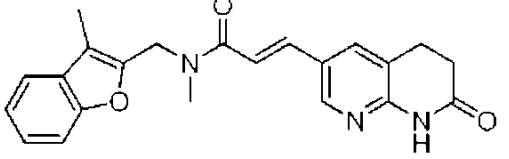
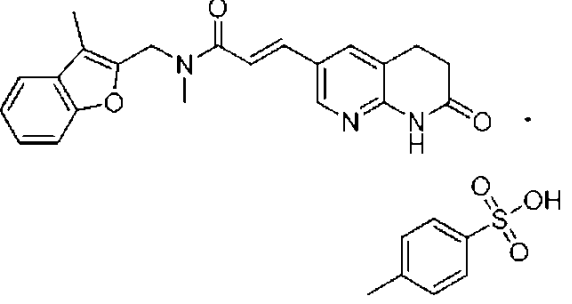
Örnek 5: Karşılaştırmalı Farmakokinetik

5

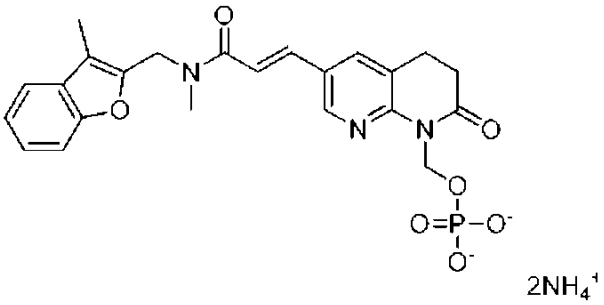
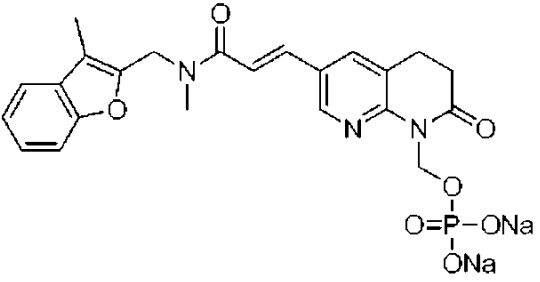
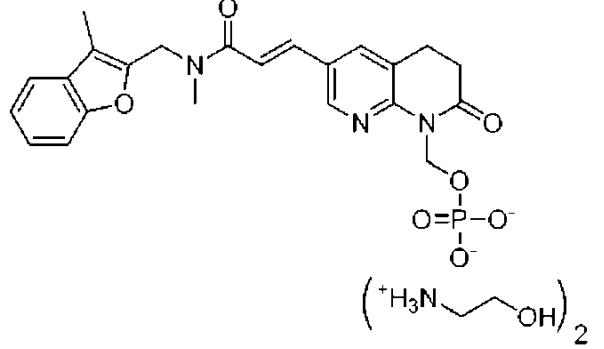
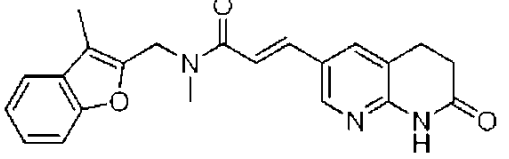
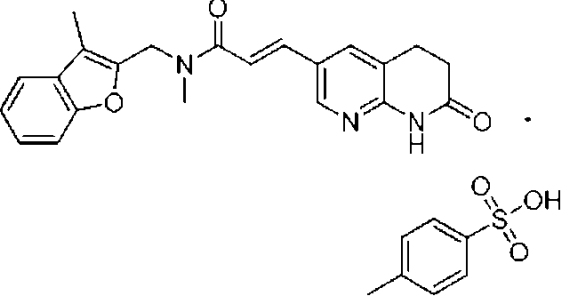
Bileşikler, aşağıda açıklanan koşullar kullanılarak, sırasıyla IV, Y ve Z bileşikler olarak tasarlanan (E)-N-metil-N-((3-metilbenzofuran-2-il)metil)-3-(7-okso-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)akrilamide ait serbest baza (bileşik IV), tosilat anhidrat tuzuna (Bileşik Y) ve tosilat monohidrat tuzuna (bileşik Z) karşı farmakokinetik parametreler ve oral biyoyararlanım için hem insanlarda hem de köpeklerde test yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları Tablo F'de gösterilmektedir.

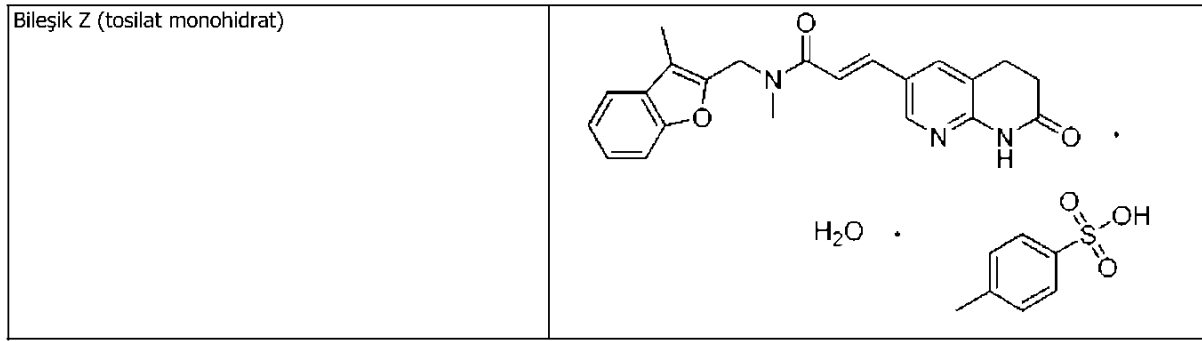
10

Tablo F

Bileşik	Yapı
Bis-amonyum (C) Amorf Bileşik 14	
Bis-sodyum (B) Bileşik 9	
Bis-etanolamonyum (A) Bileşik 10	
Bileşik IV (serbest baz)	
Bileşik Y (tosilat anhidrat)	

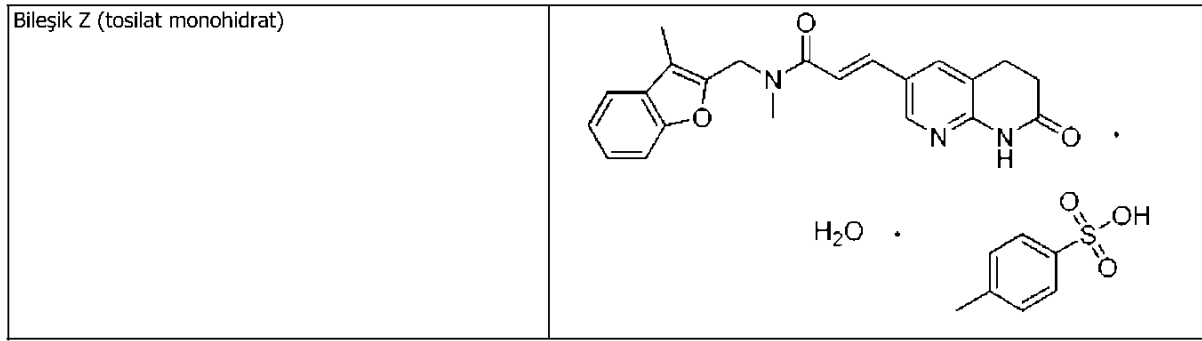
Tablo F

Bileşik	Yapı
Bis-amonyum (C) Amorf Bileşik 14	
Bis-sodyum (B) Bileşik 9	
Bis-etanolamonyum (A) Bileşik 10	
Bileşik IV (serbest baz)	
Bileşik Y (tosilat anhidrat)	



- Bileşik IV, Y veya Z, vehiküller olarak %80 PEG400, %0.5 karboksimetilselüloz veya OraPlus kullanılarak bir süspansiyon olarak oral biçimde uygulanmıştır. Bileşik IV, Y veya Z'nin, intravenöz biçimde uygulanması durumunda, intravenöz uygulamaya yönelik bir bileşimi gerçekleştirmek amacıyla PBS'de %40 2-HP-β-siklodekstrinin bir çözeltisi vehikül olarak kullanılmıştır. Ancak insan kullanımı için, bu tür bir siklodekstrin formülasyonunun, tedavi için toksik ve kabul edilemez olduğu belirtilmelidir.
- 10 Bis-amonyum, bis-sodyum ve bis-etanolamonyum bileşikleri (Bileşikler **14**, **9** ve **10**), su, normal salin veya fosfat tamponlu salinde %5 dekstroзда bir çözelti olarak hem oral olarak hem de intravenöz olarak uygulanmıştır. Test edilen tüm bileşikler için oral uygulama, besleme ile ve intravenöz uygulama, bolus enjeksiyon veya infüzyon ile yapılır.
- 15 Tüm doz seviyeleri ve plazma konsantrasyonları Bileşik IV eşdeğerleri olarak hesaplanmaktadır. Bu bileşiklere ait PK'de köpeklerde hiçbir cinsiyet etkisi mevcut değildir. Ancak erkek sıçanlar, dişi sıçanlarla karşılaştırıldığında yüksek klerans hızları ve düşük maruziyetlerden dolayı bu çalışma için iyi bir model değildir. Bu nedenle erkek sıçanlar, tipik olarak bu PK modellerinde test edilmemiştir ve analizden hariç tutulmuştur. Şekil 1, erkek köpekler ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg'lık bir doz seviyesinde (bileşik IV eşdeğerleri) bis-amonyum, bis-sodyum ve bis-etanolamonyum bileşiklerinin (Bileşikler **14**, **9** ve **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'e yönelik ortalama zaman-konsantrasyon taslakları göstermektedir. Bileşik IV'ün (serbest baz) hızla görünüşü, Bileşikler 14, 9 ve 10'un plazmada Bileşik IV'e etkili dönüşümünü belirtmektedir. Bu, Şekil 2'de gösterildiği üzere bileşik 10 ile intravenöz dozlama sonrasında köpek plazmasında bileşik IV ve Bileşik 10'un eş zamanlı analizi ile doğrulanmıştır. Benzer sonuçlar, sıçanlarda intravenöz dozlama Bileşik 10'un ardından elde edilmiştir.

Aşağıdaki Tablo G, dişi sıçanlarda (5mg/kg, Bileşik **IV** eşdeğerleri) bis-amonyum (amorf



- Bileşik IV, Y veya Z, vehiküller olarak %80 PEG400, %0.5 karboksimetilselüloz veya OraPlus kullanılarak bir süspansiyon olarak oral biçimde uygulanmıştır. Bileşik IV, Y veya Z'nin, intravenöz biçimde uygulanması durumunda, intravenöz uygulamaya yönelik bir bileşimi gerçekleştirmek amacıyla PBS'de %40 2-HP-β-siklodekstrinin bir çözeltisi vehikül olarak kullanılmıştır. Ancak insan kullanımı için, bu tür bir siklodekstrin formülasyonunun, tedavi için toksik ve kabul edilemez olduğu belirtilmelidir.
- 10 Bis-amonyum, bis-sodyum ve bis-etanolamonyum bileşikleri (Bileşikler **14**, **9** ve **10**), su, normal salin veya fosfat tamponlu salinde %5 dekstroзда bir çözelti olarak hem oral olarak hem de intravenöz olarak uygulanmıştır. Test edilen tüm bileşikler için oral uygulama, besleme ile ve intravenöz uygulama, bolus enjeksiyon veya infüzyon ile.
- 15 Tüm doz seviyeleri ve plazma konsantrasyonları Bileşik IV eşdeğerleri olarak hesaplanmaktadır. Bu bileşiklere ait PK'de köpeklerde hiçbir cinsiyet etkisi mevcut değildir. Ancak erkek sıçanlar, dişi sıçanlarla karşılaştırıldığında yüksek klerans hızları ve düşük maruziyetlerden dolayı bu çalışma için iyi bir model değildir. Bu nedenle erkek sıçanlar, tipik olarak bu PK modellerinde test edilmemiştir ve analizden hariç tutulmuştur. Şekil 1, erkek köpekler ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg'lık bir doz seviyesinde (bileşik IV eşdeğerleri) bis-amonyum, bis-sodyum ve bis-etanolamonyum bileşiklerinin (Bileşikler **14**, **9** ve **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'e yönelik ortalama zaman-konsantrasyon taslakları göstermektedir. Bileşik IV'ün (serbest baz) hızla görünüşü, Bileşikler 14, 9 ve 10'un plazmada Bileşik IV'e etkili dönüşümünü belirtmektedir. Bu, Şekil 2'de gösterildiği üzere bileşik 10 ile intravenöz dozlamanın ardından köpek plazmasında bileşik IV ve Bileşik 10'un eş zamanlı analizi ile doğrulanmıştır. Benzer sonuçlar, sıçanlarda intravenöz dozlama Bileşik 10'un ardından elde edilmiştir.

Aşağıdaki Tablo G, dişi sıçanlarda (5mg/kg, Bileşik **IV** eşdeğerleri) bis-amonyum (amorf

bileşik **14**), bis-sodyum (bileşik **9**) ve bis-etanolamonyumun (bileşik **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, tüm bileşiklerin, hiçbir şekilde Bileşik IV'e dönüştürüldüğünü belirtmektedir ve biyolojik ve deneysel değişkenler dahilinde karşılaştırılabilir farmakokinetik ve oral biyoyararlanım göstermektedir.

Tablo G Dişi sıçanlarda Oral ve Damar Yoluyla Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün uygulamasından sonra Bileşik IV'ün Farmakokinetik parametreleri

Yol	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı-ömur (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)	Oral biyoyararlanım
İntravenöz	Bileşik 14	0.08	5,137	3.31	12,579	
	Bileşik 9	0.08	7,583	3.79	11,961	
	Bileşik 10	0.14	8,070	3.65	16,092	
Oral	Bileşik 14	1.00	1,333	2.78	12,065	%96
	Bileşik 9	3.33	1,907	3.14	16,179	%135
	Bileşik 10	3.00	2,040	2.20	11,376	%71

Aşağıdaki Tablo H, erkek köpeklerde (5mg/kg, Bileşik **IV** eşdeğerleri) bis-amonyum (amorf bileşik **14**), bis-sodyum (bileşik **9**) ve bis-etanolamonyumun (bileşik **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, tüm bileşiklerin, hiçbir şekilde bileşik IV'e dönüştürüldüğünü belirtmektedir ve biyolojik ve deneysel değişkenler dahilinde karşılaştırılabilir farmakokinetik ve oral biyoyararlanım göstermektedir.

Tablo H Erkek köpeklere Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün intravenöz ve oral uygulamasından sonra Bileşik IV'ün Farmakokinetik parametreleri

Yol	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı-ömur (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)	Oral biyoyararlanım
İntravenöz	Bileşik 14	0.58	4,049	3.9	26,659	
	Bileşik 9	0.08	6,216	4.8	35,993	
	Bileşik 10	0.09	8,331	4.6	36,083	
Oral	Bileşik 14	1.25	2,632	3.8	20,821	%78
	Bileşik 9	0.9	3,123	4.6	23,585	%66
	Bileşik 10	1.33	2,684	4.6	19,765	%54

Aşağıdaki Tablo I, 5mg/kg'lık bir doz seviyesinde (Bileşik IV (serbest baz) eşdeğerleri) Bileşik

bileşik **14**), bis-sodyum (bileşik **9**) ve bis-etanolamonyumun (bileşik **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, tüm bileşiklerin, hiçbir şekilde Bileşik IV'e dönüştürüldüğünü belirtmektedir ve biyolojik ve deneysel değişkenler dahilinde karşılaştırılabilir farmakokinetik ve oral biyoyararlanım göstermektedir.

Tablo G Dişi sıçanlarda Oral ve Damar Yoluyla Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün uygulamasından sonra Bileşik IV'ün Farmakokinetik parametreleri

Yol	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı-ömur (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)	Oral biyoyararlanım
İntravenöz	Bileşik 14	0.08	5,137	3.31	12,579	
	Bileşik 9	0.08	7,583	3.79	11,961	
	Bileşik 10	0.14	8,070	3.65	16,092	
Oral	Bileşik 14	1.00	1,333	2.78	12,065	%96
	Bileşik 9	3.33	1,907	3.14	16,179	%135
	Bileşik 10	3.00	2,040	2.20	11,376	%71

Aşağıdaki Tablo H, erkek köpeklerde (5mg/kg, Bileşik **IV** eşdeğerleri) bis-amonyum (amorf bileşik **14**), bis-sodyum (bileşik **9**) ve bis-etanolamonyumun (bileşik **10**) uygulanmasından sonra bileşik IV'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, tüm bileşiklerin, hiçbir şekilde bileşik IV'e dönüştürüldüğünü belirtmektedir ve biyolojik ve deneysel değişkenler dahilinde karşılaştırılabilir farmakokinetik ve oral biyoyararlanım göstermektedir.

Tablo H Erkek köpeklere Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün intravenöz ve oral uygulamasından sonra Bileşik IV'ün Farmakokinetik parametreleri

Yol	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı-ömur (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)	Oral biyoyararlanım
İntravenöz	Bileşik 14	0.58	4,049	3.9	26,659	
	Bileşik 9	0.08	6,216	4.8	35,993	
	Bileşik 10	0.09	8,331	4.6	36,083	
Oral	Bileşik 14	1.25	2,632	3.8	20,821	%78
	Bileşik 9	0.9	3,123	4.6	23,585	%66
	Bileşik 10	1.33	2,684	4.6	19,765	%54

Aşağıdaki Tablo I, 5mg/kg'lık bir doz seviyesinde (Bileşik IV (serbest baz) eşdeğerleri) Bileşik

Z için karşılaştırılabilir veriye sahip amorf bileşik **14**, bileşik **9** ve bileşik **10**'un intravenöz uygulamasından ardından hem köpek hem de sıçanda bileşik **IV**'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, bileşikler **14**, **9** ve **10**'un, Bileşik Z'den daha uzun bir yarı-ömrere sahip olduğunu belirtmektedir. Özellikle bileşikler 9 ve **10**, sırasıyla sıçan ve köpekte Bileşik Z'den yaklaşık olarak %60 ve %25 daha uzun olan, en uzun yarı-ömlürlere sahiptir. Ek olarak bileşik **10**, en yüksek (sırasıyla sıçanda ve köpekte, Bileşik Z'den yaklaşık olarak %16 ve %11 daha yüksek) maruziyetleri göstermiştir.

Tablo I Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün köpek ve sıçanlarda intravenöz uygulamasından sonra Bileşik IV'ün farmakokinetik parametreleri

Yol	Doz seviyesi i*	Türler	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı-ömür (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)
İntravenöz	5	Sıçan	Bileşik Z	0.02	10364	2.3	13837
			Bileşik 14	0.08	5137	3.3	12579
			Bileşik 9	0.08	7583	3.8	11961
			Bileşik 10	0.14	8070	3.6	16092
		Köpek	Bileşik Z	0.02	6911	3.6	43551
			Bileşik 14	0.58	4049	3.9	26659
			Bileşik 9	0.08	6216	4.8	35993
			Bileşik 10	0.08	10973	4.6	48540
*(Bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)							

10

Tablo J, köpeklerde Bileşik Z ve Bileşik 10'un intravenöz uygulamasından ardından Bileşik **IV**'ün farmakokinetiğinin bir karşılaştırılabilirliğini göstermektedir. Bileşik 10, 5 ve 25 mg/kg'lık dozlarda Bileşik Z'den önemli ölçüde daha yüksek yarı-ömlürleri göstermiştir.

Z için karşılaştırılabilir veriye sahip amorf bileşik **14**, bileşik **9** ve bileşik **10**'un intravenöz uygulamasından ardından hem köpek hem de sıçanda bileşik **IV**'ün ortalama farmakokinetik parametrelerini özetlemektedir. Veriler, bileşikler **14**, **9** ve **10**'un, Bileşik Z'den daha uzun bir yarı-ömrere sahip olduğunu belirtmektedir. Özellikle bileşikler 9 ve **10**, sırasıyla sıçan ve köpekte Bileşik Z'den yaklaşık olarak %60 ve %25 daha uzun olan, en uzun yarı-ömlürlere sahiptir. Ek olarak bileşik **10**, en yüksek (sırasıyla sıçanda ve köpekte, Bileşik Z'den yaklaşık olarak %16 ve %11 daha yüksek) maruziyetleri göstermiştir.

Tablo I Bileşik **9**, **10** ve **14**'ün köpek ve sıçanlarda intravenöz uygulamasından sonra Bileşik IV'ün farmakokinetik parametreleri

Yol	Doz seviyes i*	Türler	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı- ömür (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)
İntravenöz	5	Sıçan	Bileşik Z	0.02	10364	2.3	13837
			Bileşik 14	0.08	5137	3.3	12579
			Bileşik 9	0.08	7583	3.8	11961
			Bileşik 10	0.14	8070	3.6	16092
		Köpek	Bileşik Z	0.02	6911	3.6	43551
			Bileşik 14	0.58	4049	3.9	26659
			Bileşik 9	0.08	6216	4.8	35993
			Bileşik 10	0.08	10973	4.6	48540
*(Bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)							

10

Tablo J, köpeklerde Bileşik Z ve Bileşik 10'un intravenöz uygulamasından ardından Bileşik **IV**'ün farmakokinetiğinin bir karşılaştırılmasını göstermektedir. Bileşik 10, 5 ve 25 mg/kg'lık dozlarda Bileşik Z'den önemli ölçüde daha yüksek yarı-ömlürleri göstermiştir.

Tablo J Bileşik **10** ve **Z**'nin intravenöz uygulaması sonrası Bileşik IV'ün farmakokinetik parametreleri

Yol	Doz seviyesi*	Türler	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı- ömür (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ ml)
İntravenöz	1	Köpek	Bileşik Z	0.017	2129	3.5	8972
			Bileşik 10	1.08 ^a	1262	3.5	6261
	5		Bileşik Z	0.017	6911	3.6	43551
			Bileşik 10	0.083	10973	4.6	48540
	25		Bileşik Z	0.017	31642	2.5	87438
			Bileşik 10	2.92 ^b	9482	4.3	68402
^a 1 saat infüzyon; ^b 4 saat infüzyon							

Şekiller 3A ve 3B, bis-etanolamonyum bileşik **10**, Bileşik IV ve Bileşik Z'nin uygulanması ardından köpek ve sıçanda aktif bileşik **IV**'nin oral biyoyararlanım bir karşılaştırması sonuçları göstermektedir. Şekillerde belirtildiği üzere bis-etanolamonyum bileşiği, hem bileşik IV hem de Bileşik Z'den önemli ölçüde daha yüksek oral biyoyararlanım göstermiştir.

Tablolar **K** ve **L**, bileşik **10** veya Bileşik Z'nin uygulanması ardından karşılaştırılabilir Bileşik IV oral biyoyararlanım verilerini göstermektedir. Özellikle bileşik **10**, Bileşik Z ile karşılaştırıldığında hem köpek hem de sıçan modellerinde gelişmiş biyoyararlanıma (bileşik **IV**'e ait) sahiptir. Spesifik olarak bis-etanolamonyum bileşik **10**, Bileşik Z ile karşılaştırıldığında köpekte Bileşik IV'ten 3 ila 7 kat daha yüksek biyoyararlanım ve sıçanda Bileşik IV'e ait 7 ila 9 kat daha yüksek biyoyararlanım sağlamıştır. Özellikle Tablolar M ve N'de gösterildiği üzere, bileşik **10**'un uygulanması ardından Bileşik IV'ün biyoyararlanımı köpekte Bileşik IV'ün uygulanması ardından 38 kat daha yüksektir ve sıçanda 144 kat daha yüksektir. En fazla önemli olarak, Bileşik 10'un uygulanması ardından Bileşik IV'ün biyoyararlanımı, artan dozlara sahip artan göreceli biyoyararlanımlar ile gösterildiği üzere bileşik IV ve Z'nin uygulanması ardından çok daha az doza bağlıdır.

Tablo J Bileşik **10** ve **Z**'nin intravenöz uygulaması sonrası Bileşik IV'ün farmakokinetik parametreleri

Yol	Doz seviyesi*	Türler	Bileşik	Tmaks (saat)	Cmaks (ng/ml)	Yarı- ömür (saat)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ ml)
İntravenöz	1	Köpek	Bileşik Z	0.017	2129	3.5	8972
			Bileşik 10	1.08 ^a	1262	3.5	6261
	5		Bileşik Z	0.017	6911	3.6	43551
			Bileşik 10	0.083	10973	4.6	48540
	25		Bileşik Z	0.017	31642	2.5	87438
			Bileşik 10	2.92 ^b	9482	4.3	68402
^a 1 saat infüzyon; ^b 4 saat infüzyon							

Şekiller 3A ve 3B, bis-etanolamonyum bileşik **10**, Bileşik IV ve Bileşik Z'nin uygulanması ardından köpek ve sıçanda aktif bileşik **IV**'nin oral biyoyararlanım bir karşılaştırması sonuçları göstermektedir. Şekillerde belirtildiği üzere bis-etanolamonyum bileşiği, hem bileşik IV hem de Bileşik Z'den önemli ölçüde daha yüksek oral biyoyararlanım göstermiştir.

Tablolar **K** ve **L**, bileşik **10** veya Bileşik Z'nin uygulanması ardından karşılaştırılabilir Bileşik IV oral biyoyararlanım verilerini göstermektedir. Özellikle bileşik **10**, Bileşik Z ile karşılaştırıldığında hem köpek hem de sıçan modellerinde gelişmiş biyoyararlanıma (bileşik **IV**'e ait) sahiptir. Spesifik olarak bis-etanolamonyum bileşik **10**, Bileşik Z ile karşılaştırıldığında köpekte Bileşik IV'ten 3 ila 7 kat daha yüksek biyoyararlanım ve sıçanda Bileşik IV'e ait 7 ila 9 kat daha yüksek biyoyararlanım sağlamıştır. Özellikle Tablolar M ve N'de gösterildiği üzere, bileşik **10**'un uygulanması ardından Bileşik IV'ün biyoyararlanımı köpekte Bileşik IV'ün uygulanması ardından 38 kat daha yüksektir ve sıçanda 144 kat daha yüksektir. En fazla önemli olarak, Bileşik 10'un uygulanması ardından Bileşik IV'ün biyoyararlanımı, artan dozlara sahip artan göreceli biyoyararlanımlar ile gösterildiği üzere bileşik IV ve Z'nin uygulanması ardından çok daha az doza bağlıdır.

Tablo K

Köpek Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik Z uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma			
Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik Z	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik Z
3	3,859	10,727	2.8
10	11,289	34,002	3.0
30	25,710	92,408	3.6
100	45,931	226,468	4.9
300	59,269	387,188	6.5

Tablo L: Sığır Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik Z uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik Z	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik Z
3	1,632	14,642	9.0
10	5,320	47,360	8.9
30	15,578	135,673	8.7
100	46,437	379,650	8.2
300	107,186	782,022	7.3

Tablo M Köpek Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik IV uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik IV	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik IV
3	9,460	10,727	1.1
10	9,917	34,002	3.4
30	10,059	92,408	9.2
100	10,109	226,468	22
300	10,123	387,188	38

Tablo K

Köpek Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik Z uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma			
Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik Z	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik Z
3	3,859	10,727	2.8
10	11,289	34,002	3.0
30	25,710	92,408	3.6
100	45,931	226,468	4.9
300	59,269	387,188	6.5

Tablo L: Sığır Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik Z uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik Z	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik Z
3	1,632	14,642	9.0
10	5,320	47,360	8.9
30	15,578	135,673	8.7
100	46,437	379,650	8.2
300	107,186	782,022	7.3

Tablo M Köpek Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik IV uygulamasından sonra Bileşik IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik IV	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik IV
3	9,460	10,727	1.1
10	9,917	34,002	3.4
30	10,059	92,408	9.2
100	10,109	226,468	22
300	10,123	387,188	38

Tablo N: Sığan Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik IV uygulamasından sonra Bileşi IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik IV	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik IV
3	537	14,642	27
10	1,469	47,360	32
30	2,973	135,673	46
100	4,596	379,650	83
300	5,446	782,022	144

Örnek 6: Karşılaştırmalı *in vitro* aktivite

5

Ön ilaç bileşik **10** bis-etanolamin tuzunun (bileşik Z/bileşik IV'ün ön ilaç) *in vitro* antibakteriyel aktivitesi, bileşik Z'nin kendisi ve diğer karşılaştırmalar, metisilin-dirençli ve metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli*'ye karşı bir sıvı besiyeri mikro seyreltide değerlendirilmiştir.

10

Bakteriyel İzolatlar. Bu çalışmada test edilen organizmalar, Tablo P'de listelenmektedir. Klinik izolatlar, 5 *Staphylococcus aureus* (MSSA), 3 *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA), 2 *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), 2 *Enterococcus faecalis* (VSE), 2 *Streptococcus pyogenes*, ve 2 *Escherichia coli*'den (çoğu antibiyotiğe duyarlı) oluşmuştur. *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, ve *E. coli* ATCC 25922, kalite kontrol amaçları için test edilmiştir.

15

MIC Metodolojisi. Seçilmiş izolatlara karşı Minimal İnhibitör Konsantrasyonları (MIC) değerleri, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsüne (CLSI) göre referans sıvı besiyeri mikro seyrelti yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

20

MIC, organizmanın görünür büyümesini inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu olarak okunmuştur ve kaydedilmiştir.

25

Tablo N: Sığan Oral Biyoyararlanım: Bileşik 10 ve Bileşik IV uygulamasından sonra Bileşi IV'e maruz kalma

Doz seviyesi (bileşik IV molar eşdeğerleri, mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (saat*ng/ml)		Rölatif Oral Biyoyararlanım
	Bileşik IV	Bileşik 10	Bileşik 10 / Bileşik IV
3	537	14,642	27
10	1,469	47,360	32
30	2,973	135,673	46
100	4,596	379,650	83
300	5,446	782,022	144

Örnek 6: Karşılaştırmalı *in vitro* aktivite

5

Ön ilaç bileşik **10** bis-etanolamin tuzunun (bileşik Z/bileşik IV'ün ön ilacı) *in vitro* antibakteriyel aktivitesi, bileşik Z'nin kendisi ve diğer karşılaştırmalar, metisilin-dirençli ve metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Escherichia coli*'ye karşı bir sıvı besiyeri mikro seyreltide değerlendirilmiştir.

10

Bakteriyel İzolatlar. Bu çalışmada test edilen organizmalar, Tablo P'de listelenmektedir. Klinik izolatlar, 5 *Staphylococcus aureus* (MSSA), 3 *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA), 2 *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), 2 *Enterococcus faecalis* (VSE), 2 *Streptococcus pyogenes*, ve 2 *Escherichia coli*'den (çoğu antibiyotiğe duyarlı) oluşmuştur. *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, ve *E. coli* ATCC 25922, kalite kontrol amaçları için test edilmiştir.

15

MIC Metodolojisi. Seçilmiş izolatlara karşı Minimal İnhibitör Konsantrasyonları (MIC) değerleri, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsüne (CLSI) göre referans sıvı besiyeri mikro seyrelti yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

20

MIC, organizmanın görünür büyümesini inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu olarak okunmuştur ve kaydedilmiştir.

25

Tablo P: Bileşik 10, Bileşik Z ve kıyaslayıcı antibiyotiklerin *in vitro* antibakteriyel faaliyetleri

Organizma	MIC (µg/ml)				
	Bileşik 10	Bileşik Z	Vankomisin	Linezolid	Siprofloksasin
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	0.004	0.5	4	0.5
<i>S. aureus</i> 3104; MSSA	>16	0.015	0.5	2	0.25
<i>S. aureus</i> 3107; MSSA	8	0.004	0.5	2	0.5
<i>S. aureus</i> 3245; MSSA	16	0.015	0.5	2	0.5
<i>S. aureus</i> 3250; MSSA	8	0.004	0.5	4	2
<i>S. aureus</i> 3856; MSSA	16	0.004	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3083; HA-MRSA	4	0.004	0.5	2	32
<i>S. aureus</i> 3086; HA-MRSA	16	0.03	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3265; HA-MRSA	16	0.004	0.5	2	>64
<i>S. aureus</i> 2168; CAMRSA	4	0.004	1	2	16
<i>S. aureus</i> 2294; CAMRSA	16	0.03	1	2	>64
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>16	>2	1	1	0.5
<i>E. faecalis</i> 4158; VSE	>16	>2	>64	1	64
<i>E. faecalis</i> 4212; VSE	>16	>2	16	1	32
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	>16	>2	0.12	1	0.5
<i>S. pyogenes</i> 6179	>16	>2	0.25	1	0.5
<i>S. pyogenes</i> 6528	>16	>2	0.25	1	0.5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>16	>2	>64	64	0.008
<i>E. coli</i> 2214	>16	>2	>64	>64	0.015
<i>E. coli</i> 5255	>16	>2	>64	64	0.008

Tablo P’de gösterildiği üzere, bileşik 10, bileşik Z’nin bir ön ilaç¹¹ *S. aureus* suşları¹² bir paneline karşı Bileşik Z’den 500 - 4000 kat daha düşük aktivite göstermiştir. (Bu göz ardı edilebilir aktivite, muhtemelen bileşik 10 API’da Bileşik IV’ün (~%0.1) izlerinden kaynaklanmaktadır). Kısmen ön ilaç niteliğinden dolayı bileşik 10, bileşik Z gibi hiçbir *S. aureus* FabI inhibisyonu; hiçbir stafilokoksal olmayan tür inhibisyonu göstermemiştir. Kontrol antibiyotikleri, test edilen tüm bakteriyel türlere karşı beklenen aktivitesi göstermektedir.

REFERANSLAR

EŞDEĞERLER

Mevcut buluşun spesifik yapıları¹³ açıklanmış olması rağmen, yukarıdaki tarifname açıklayıcı¹⁴ ve kısıtlayıcı¹⁵ değildir. Buluşun pek çok değişimi, bu tarifname

Tablo P: Bileşik 10, Bileşik Z ve kıyaslayıcı antibiyotiklerin *in vitro* antibakteriyel faaliyetleri

Organizma	MIC (µg/ml)				
	Bileşik 10	Bileşik Z	Vankomisin	Linezolid	Siprofloksasin
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	0.004	0.5	4	0.5
<i>S. aureus</i> 3104; MSSA	>16	0.015	0.5	2	0.25
<i>S. aureus</i> 3107; MSSA	8	0.004	0.5	2	0.5
<i>S. aureus</i> 3245; MSSA	16	0.015	0.5	2	0.5
<i>S. aureus</i> 3250; MSSA	8	0.004	0.5	4	2
<i>S. aureus</i> 3856; MSSA	16	0.004	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3083; HA-MRSA	4	0.004	0.5	2	32
<i>S. aureus</i> 3086; HA-MRSA	16	0.03	1	2	>64
<i>S. aureus</i> 3265; HA-MRSA	16	0.004	0.5	2	>64
<i>S. aureus</i> 2168; CAMRSA	4	0.004	1	2	16
<i>S. aureus</i> 2294; CAMRSA	16	0.03	1	2	>64
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>16	>2	1	1	0.5
<i>E. faecalis</i> 4158; VSE	>16	>2	>64	1	64
<i>E. faecalis</i> 4212; VSE	>16	>2	16	1	32
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	>16	>2	0.12	1	0.5
<i>S. pyogenes</i> 6179	>16	>2	0.25	1	0.5
<i>S. pyogenes</i> 6528	>16	>2	0.25	1	0.5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>16	>2	>64	64	0.008
<i>E. coli</i> 2214	>16	>2	>64	>64	0.015
<i>E. coli</i> 5255	>16	>2	>64	64	0.008

Tablo P’de gösterildiği üzere, bileşik 10, bileşik Z’nin bir ön ilaç¹¹ *S. aureus* suşları¹² bir paneline karşı Bileşik Z’den 500 - 4000 kat daha düşük aktivite göstermiştir. (Bu göz ardı edilebilir aktivite, muhtemelen bileşik 10 API’da Bileşik IV’ün (~%0.1) izlerinden kaynaklanmaktadır). Kısmen ön ilaç niteliğinden dolayı bileşik 10, bileşik Z gibi hiçbir *S. aureus* FabI inhibisyonu; hiçbir stafilokoksal olmayan tür inhibisyonu göstermemiştir. Kontrol antibiyotikleri, test edilen tüm bakteriyel türlere karşı beklenen aktivitesi göstermektedir.

REFERANSLAR

EŞDEĞERLER

Mevcut buluşun spesifik yapıları¹³ açıklanmış olması rağmen, yukarıdaki tarifname açıklayıcı¹⁴ ve kısıtlayıcı¹⁵ değildir. Buluşun pek çok değişimi, bu tarifname

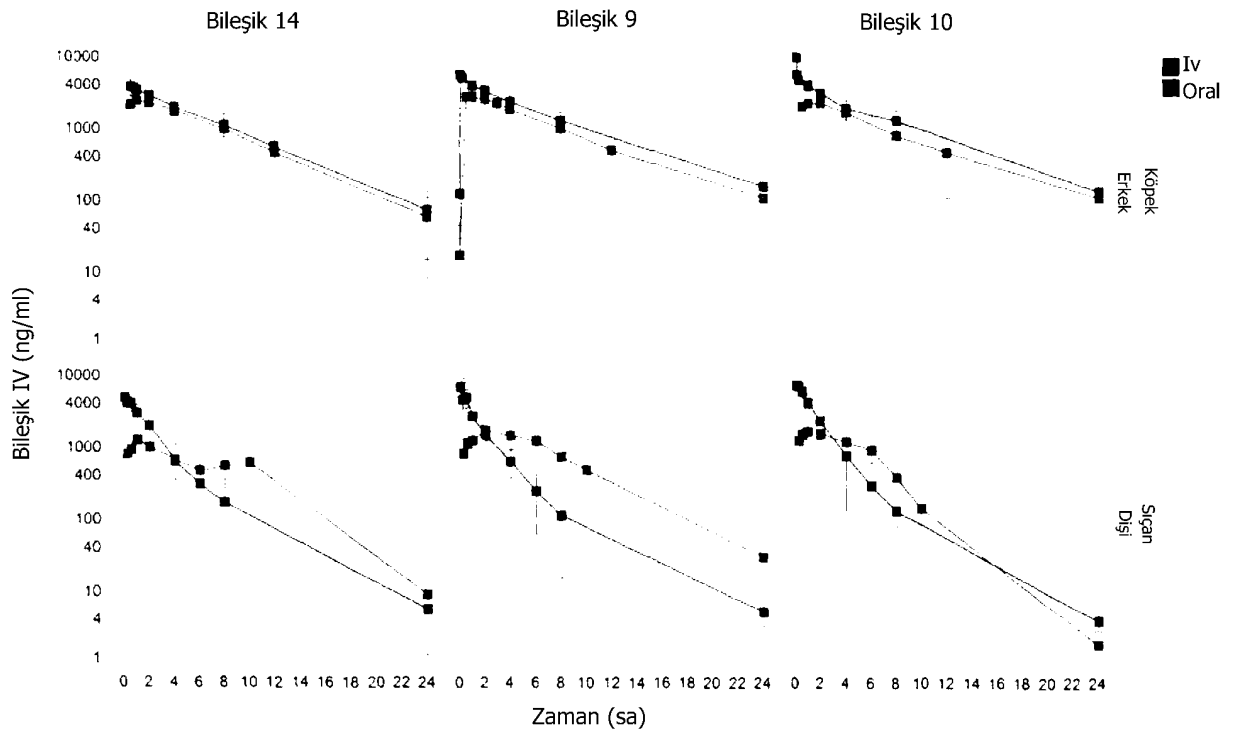
incelendikten sonra teknikte uzman kişiler için aşikar hale gelecektir. Buluşun tam kapsamı tarifname ve şekiller kullanılarak yorumlanacak olan istemler ile belirlenmektedir.

- 5 Aksi belirtilmediği takdirde, tarifnamede ve istemlerde kullanılarak içerik maddeleri, reaksiyon koşulları ve benzerinin niceliklerini ifade eden tüm sayılar, “yaklaşık” terimi ile tüm durumlarda değiştirilebileceği anlaşılacaktır. Buna göre aksi belirtilmediği takdirde, bu tarifname ve ekli istemlerde belirtilen sayısal parametreler, mevcut buluş ile elde edilmesi amaçlanan arzu edilen özelliklerle bağlanarak değişiklik gösterebilen yaklaşımlardır.

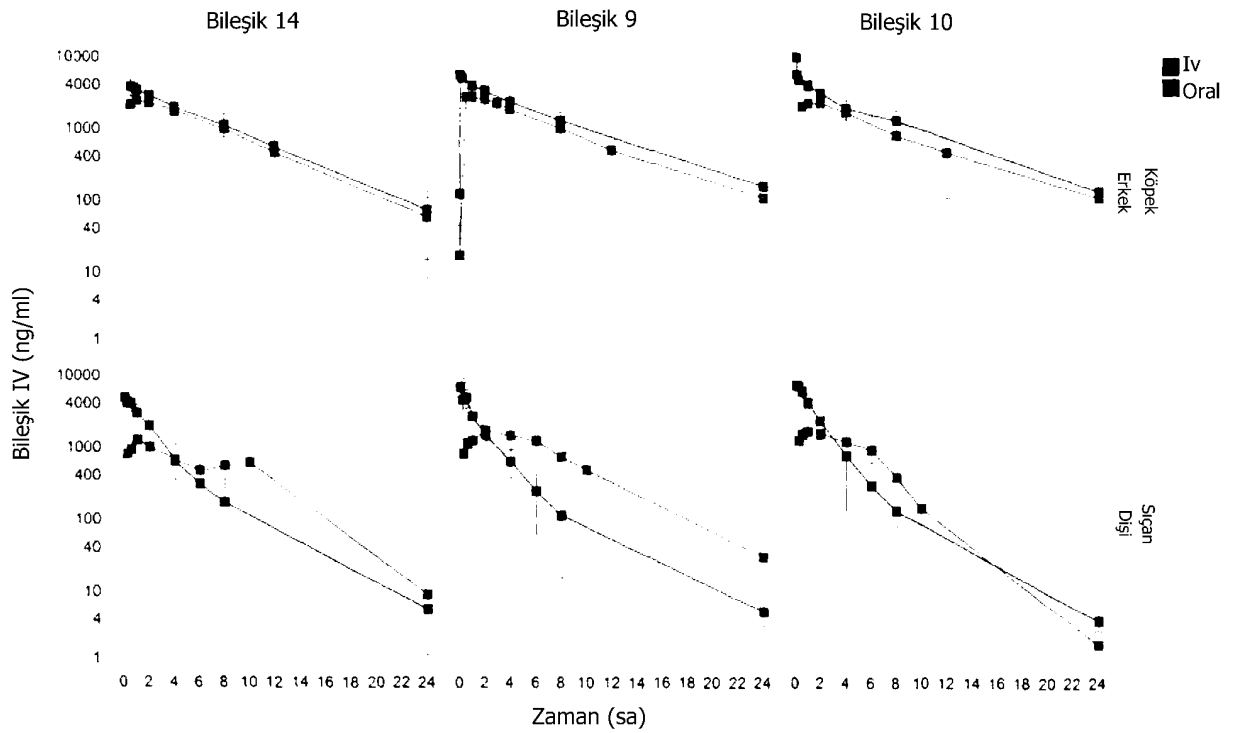
incelendikten sonra teknikte uzman kişiler için aşikar hale gelecektir. Buluşun tam kapsamı tarifname ve şekiller kullanılarak yorumlanacak olan istemler ile belirlenmektedir.

- 5 Aksi belirtilmediği takdirde, tarifnamede ve istemlerde kullanılarak içerik maddeleri, reaksiyon koşulları ve benzerinin niceliklerini ifade eden tüm sayılar, “yaklaşık” terimi ile tüm durumlarda değiştirilebileceği anlaşılabilecektir. Buna göre aksi belirtilmediği takdirde, bu tarifname ve ekli istemlerde belirtilen sayısal parametreler, mevcut buluş ile elde edilmesi amaçlanan arzu edilen özelliklerle bağlanarak değişiklik gösterebilen yaklaşımlardır.

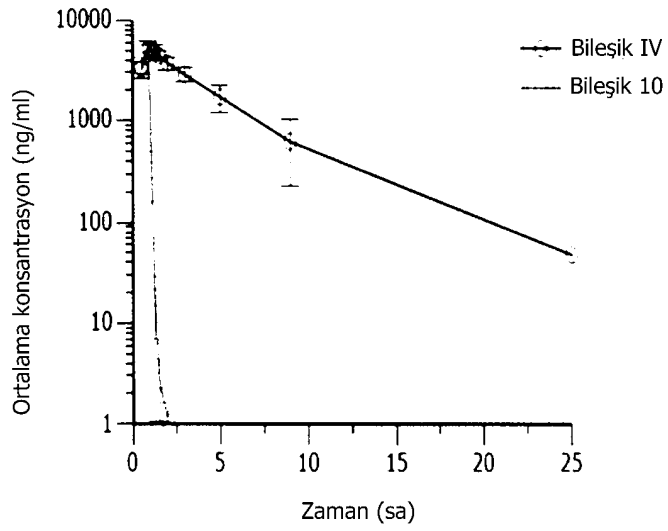
Şekil 1. Bileşik 9, Bileşik 10 ve Bileşik 14'ün intravenöz veya oral uygulamasının ardından erkek köpeklerde Bileşik IV'ün farmakokinetiği



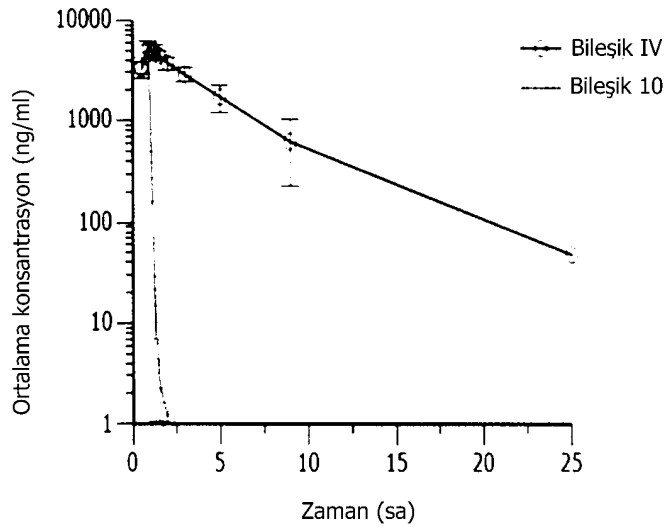
Şekil 1. Bileşik 9, Bileşik 10 ve Bileşik 14'ün intravenöz veya oral uygulamasının ardından erkek köpeklerde Bileşik IV'ün farmakokinetiği



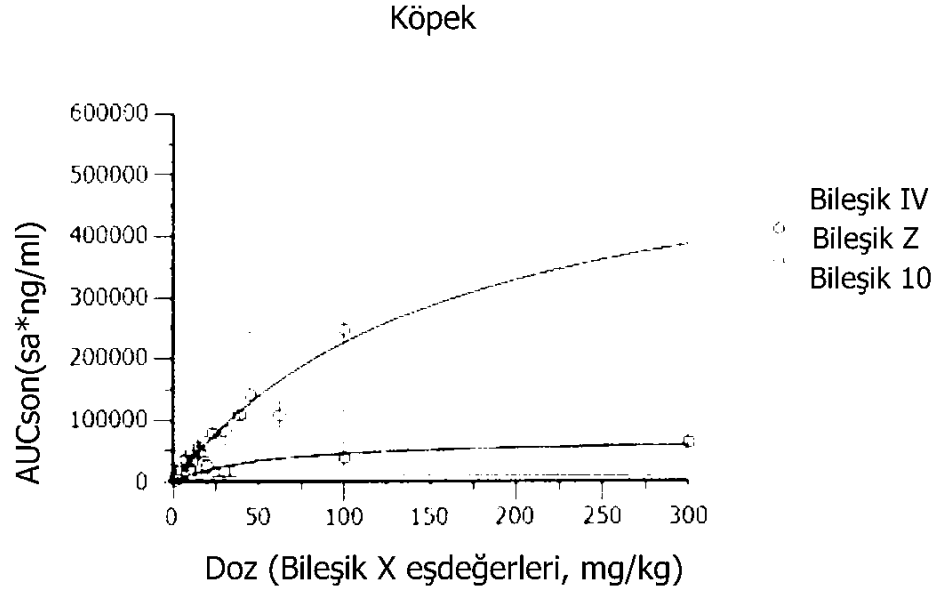
Şekil 2. Erkek köpeklerde Bileşik 10'un intravenöz uygulamasının ardından Bileşik IV ve Bileşik 10'un farmakokinetiği



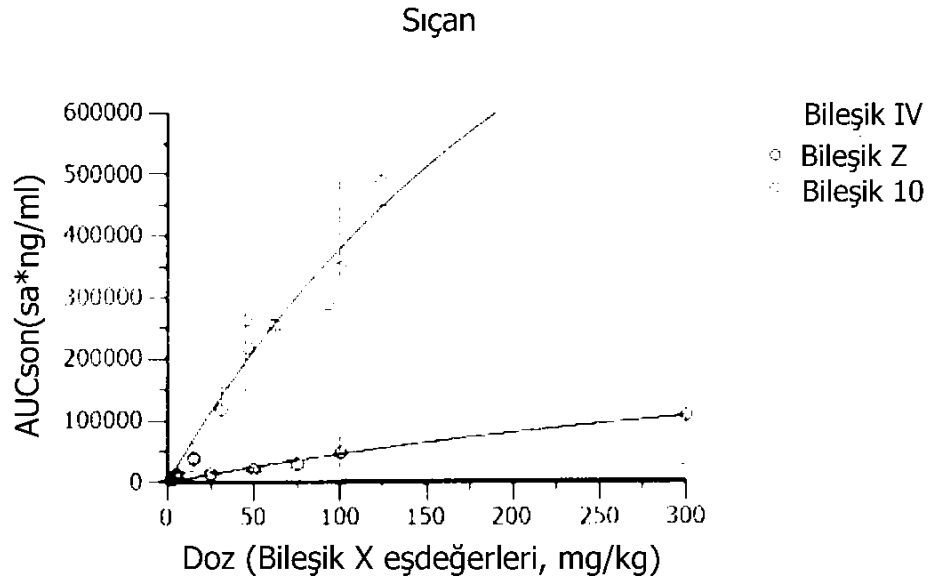
Şekil 2. Erkek köpeklerde Bileşik 10'un intravenöz uygulamasının ardından Bileşik IV ve Bileşik 10'un farmakokinetiği



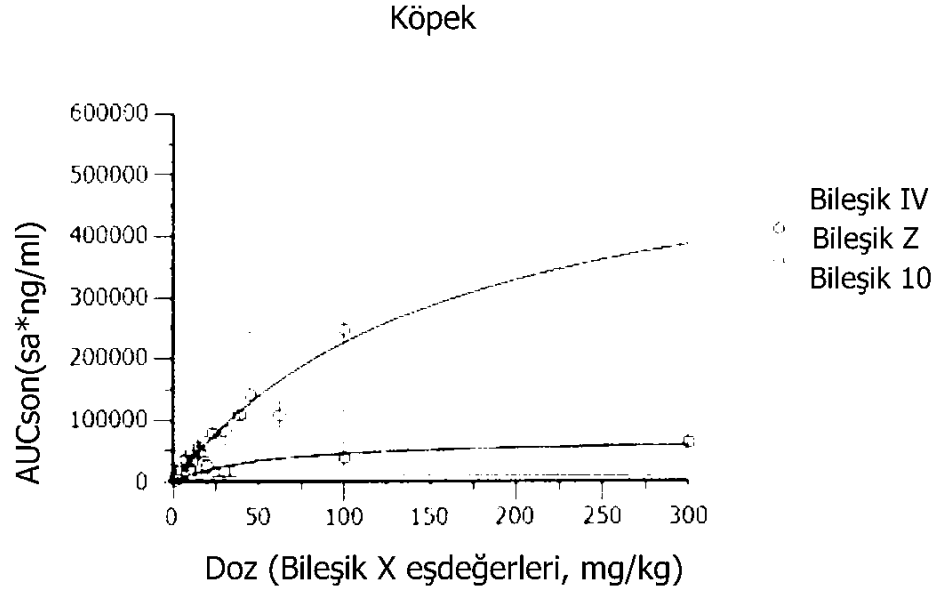
Şekil 3. Köpekler (3A) ve sıçanlarda (3B) Bileşik IV, Bileşik Z veya Bileşik 10'un oral uygulamasının ardından Bileşik IV'ün farmakokinetiği
Şekil 3A



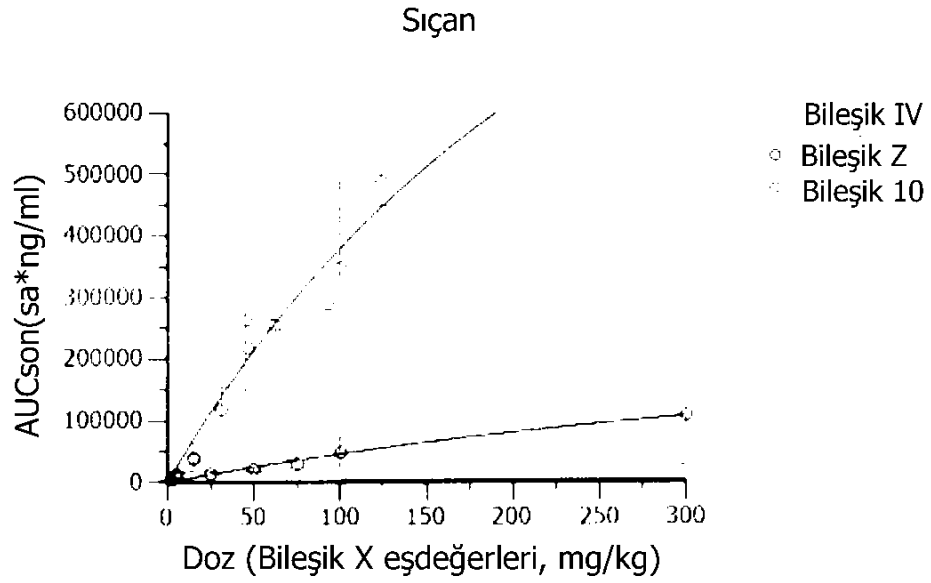
Şekil 3B

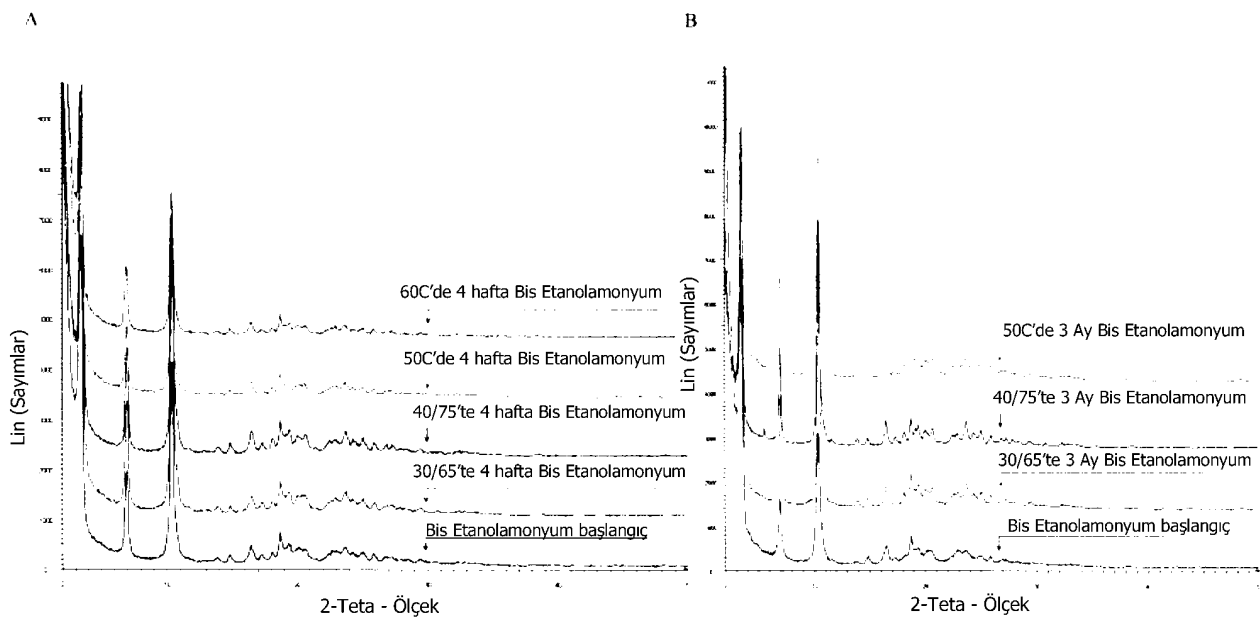


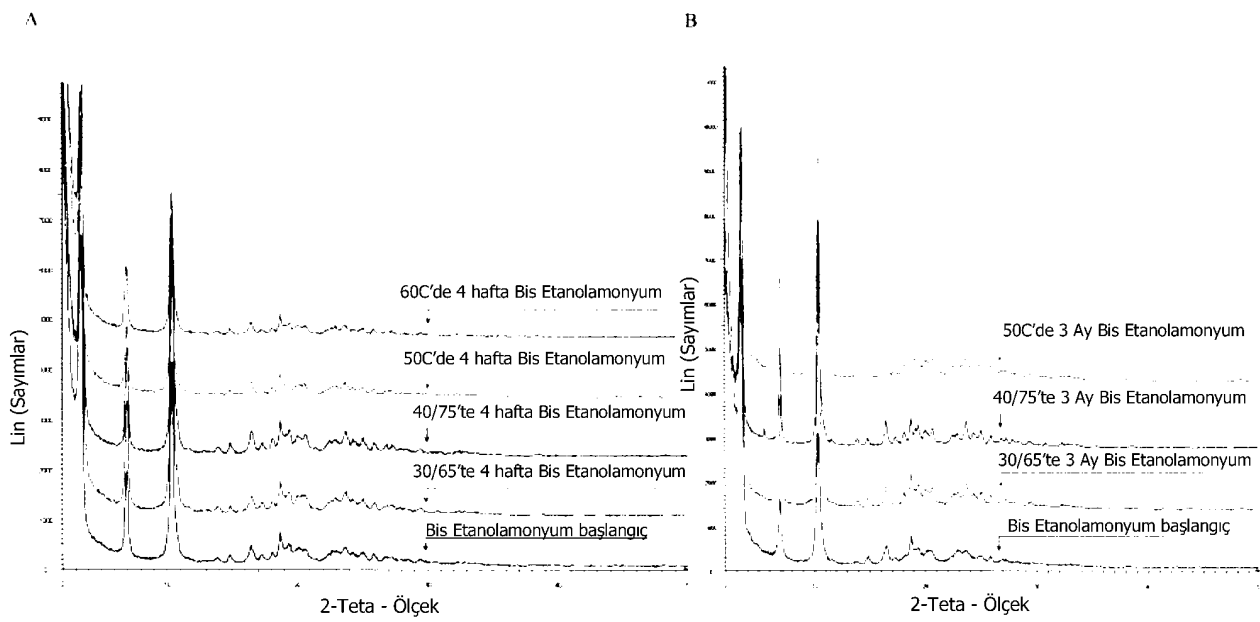
Şekil 3. Köpekler (3A) ve sıçanlarda (3B) Bileşik IV, Bileşik Z veya Bileşik 10'un oral uygulamasının ardından Bileşik IV'ün farmakokinetiği
Şekil 3A

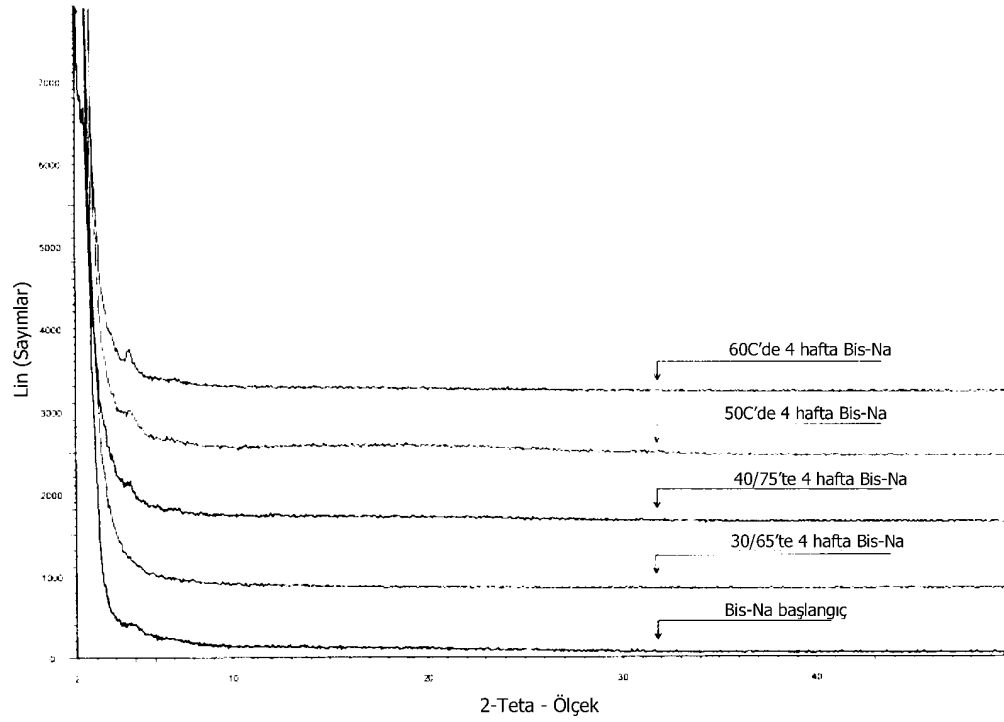


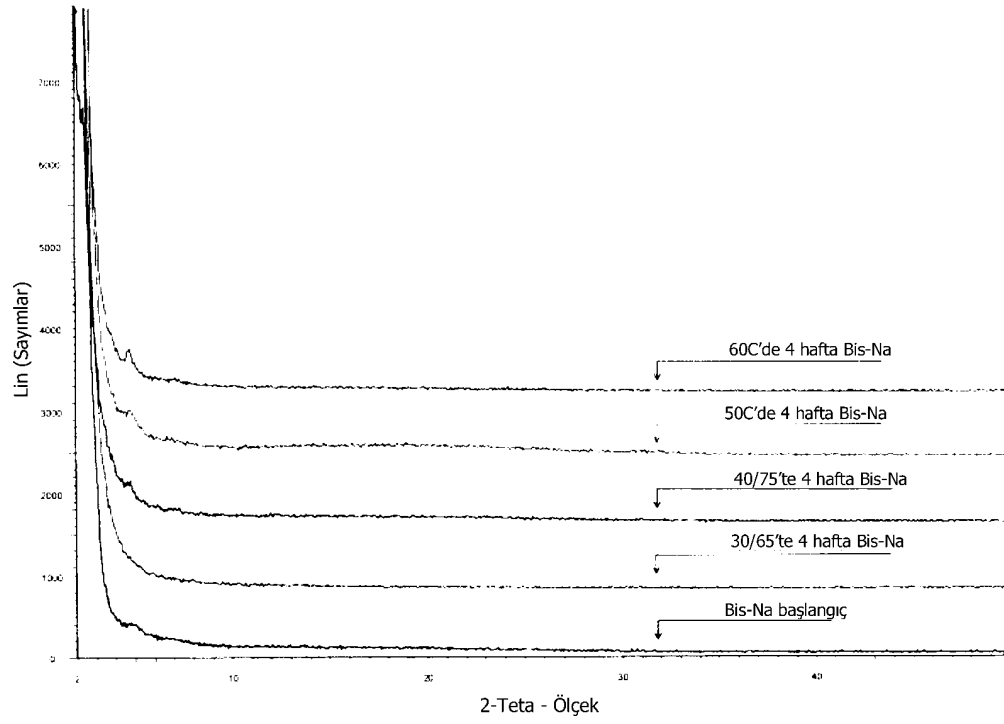
Şekil 3B



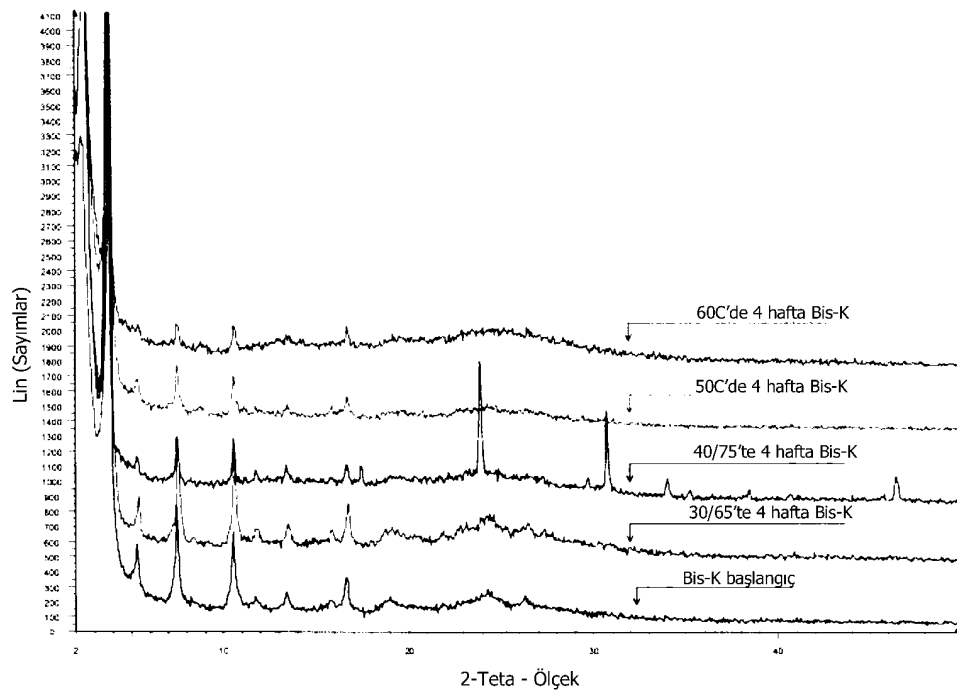
Şekil 4. XRPD - Bileşik 10

Şekil 4. XRPD - Bileşik 10

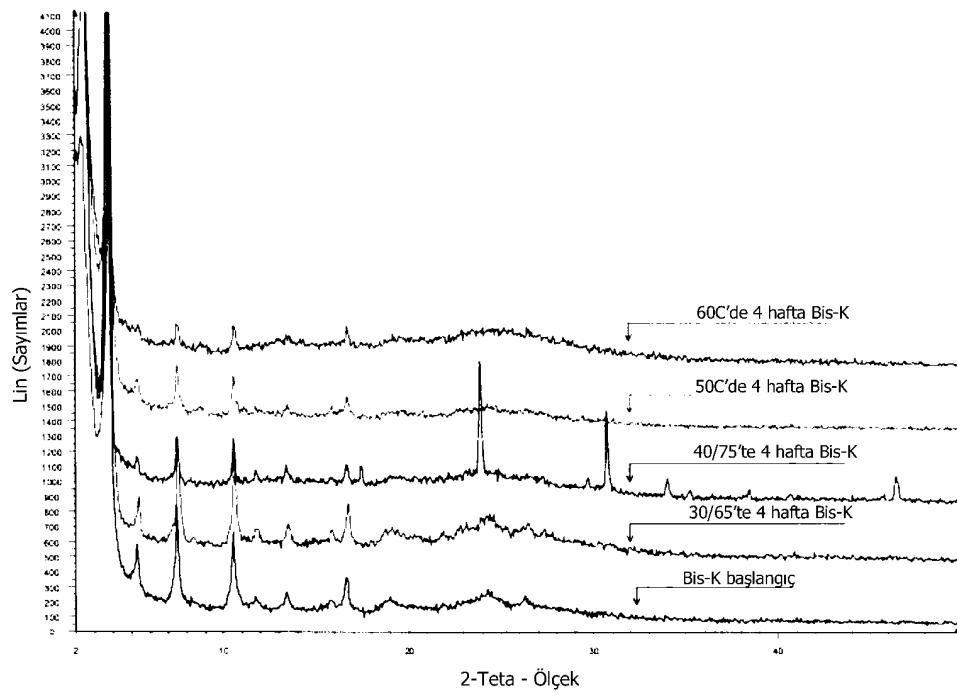
ŞEKİL 5 - XRPD - Bileşik 9

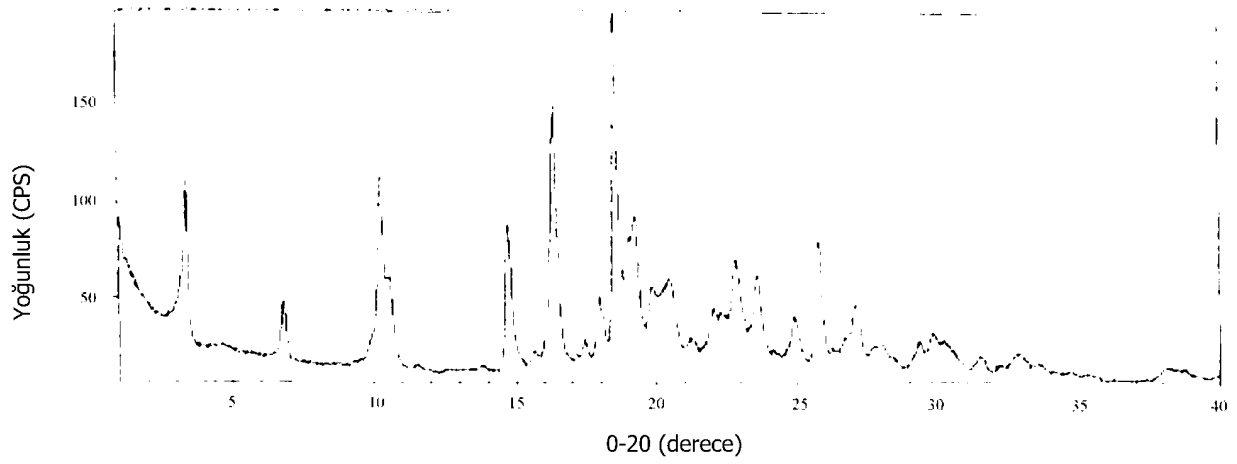
ŞEKİL 5 - XRPD - Bileşik 9

Şekil 6 - XRPD- Bileşik 11



Şekil 6 - XRPD- Bileşik 11



Şekil 7- Bileşik 10

Şekil 7- Bileşik 10