

ÖZET

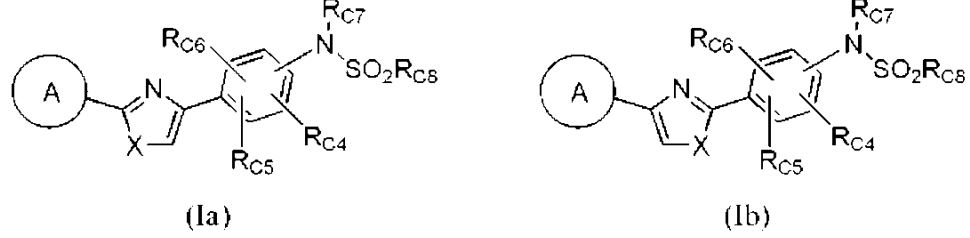
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

- 5 Bu tarifname, hormon reseptör antagonistleri ile bağlantılı olan bileşiklerin uygulanmasında dahil olmak üzere, bileşikler ve metabolik bozukluk ve hiperproliferatif bozuklukların tedavisine yönelik bileşiklerden faydalanan yöntemleri sunmaktadır.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki bileşiği

5 (a) Formül (Ia) veya (Ib):



veya bunun farmasötik olarak uygun tuzu olup, burada:

A aşağıdakilerden birisidir:

10

i. aril veya heteroaril olup, bunların her biri sadece bir halkaya sahiptir ve halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkilmetil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -**NR10R11**, ve -CONR10R11'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2, veya 3 ile ikame edilmiştir; veya

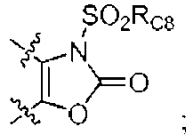
15

ii. aril veya heteroaril, olup, bunların her biri sadece bir halkaya sahiptir ve halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkilmetil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -**NR10R11**, ve -CONR10R11'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2, veya 3 ikame ile ikame edilmiştir;

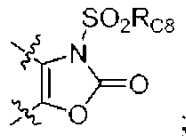
20

Her bir **R_{C4}**, **R_{C5}**, ve **R_{C6}**, bağlanarak olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -**NR10R11**, veya -NHCONH₂'dir; veya **R_{C7}** ile alarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır

25

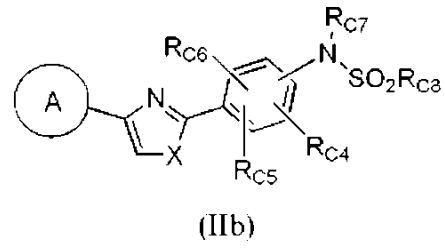
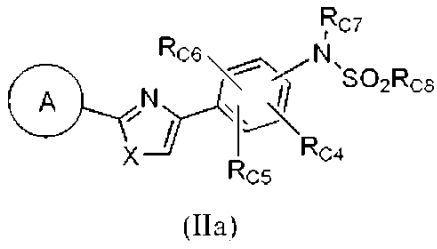


- 5 **R_{C7}** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CO}_2\text{-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{OPO}_3\text{Na}_2$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{C8}$ 'dir; veya **R_{C4}**, **R_{C5}** veya **R_{C6}** ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



- 10 **R_{C8}** lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;
- 15 **R_{C8'}** lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;
- 20 Her bir **R_{9a}** ve **R_{9b}**, mevcut oldukları yerlerde, bağlanmış olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;
- 25 **R₁₀** ve **R₁₁** bağlanmış olarak hidrojen, $-\text{SO}_2\text{R}_{C8'}$, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları N ile birlikte alınmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, 1λ⁶,2-tiyazolidin-1,1-dion, 1,2λ⁶,3-oksatiyazolidin-2,2-dion, veya 1λ⁶,2,5-tiyadiazolidin-1,1-dion oluşturmaktadır;
- 30 **X** S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B** burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir; ve
- Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür; veya

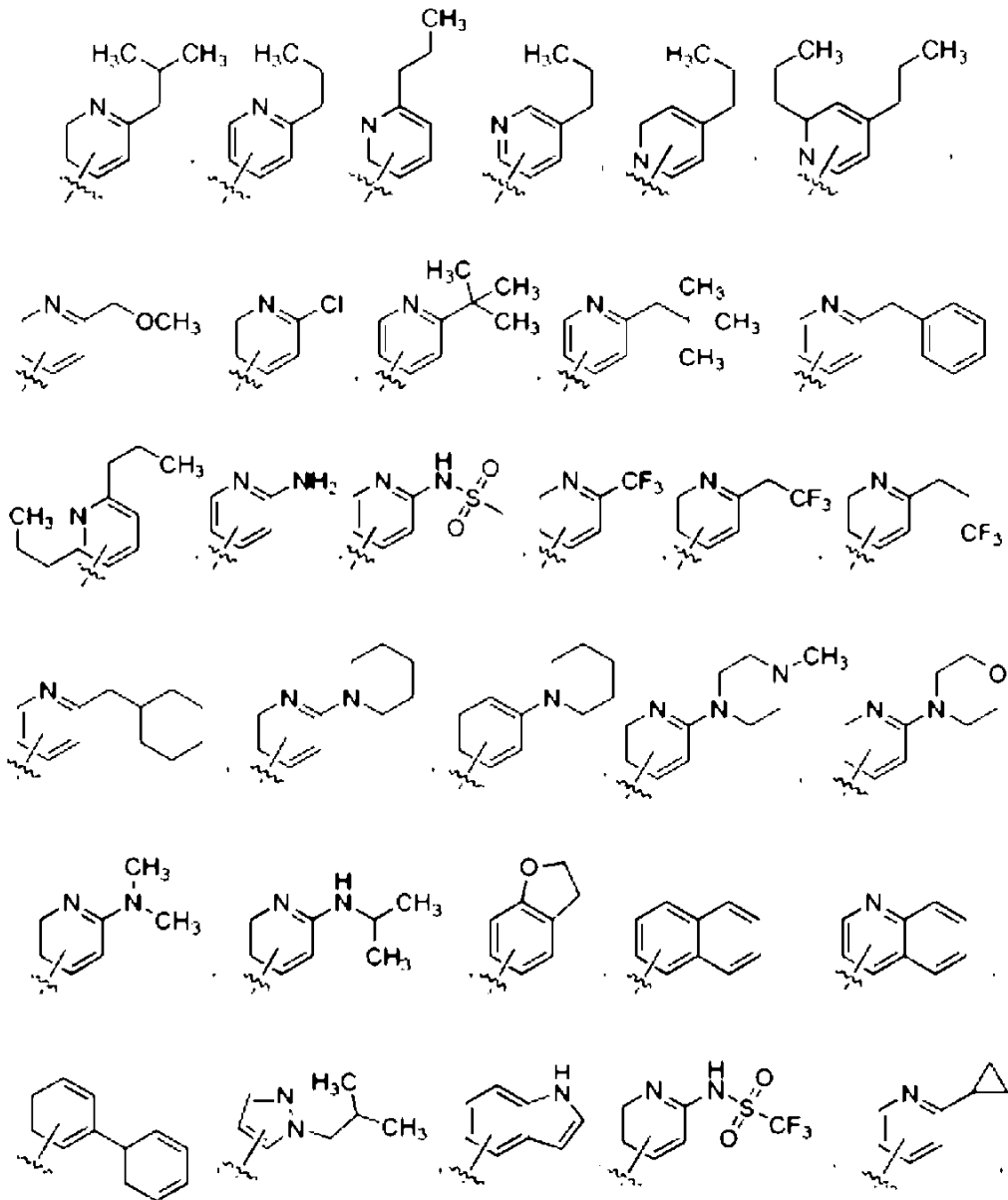
(b) formül (IIa) veya (IIb):

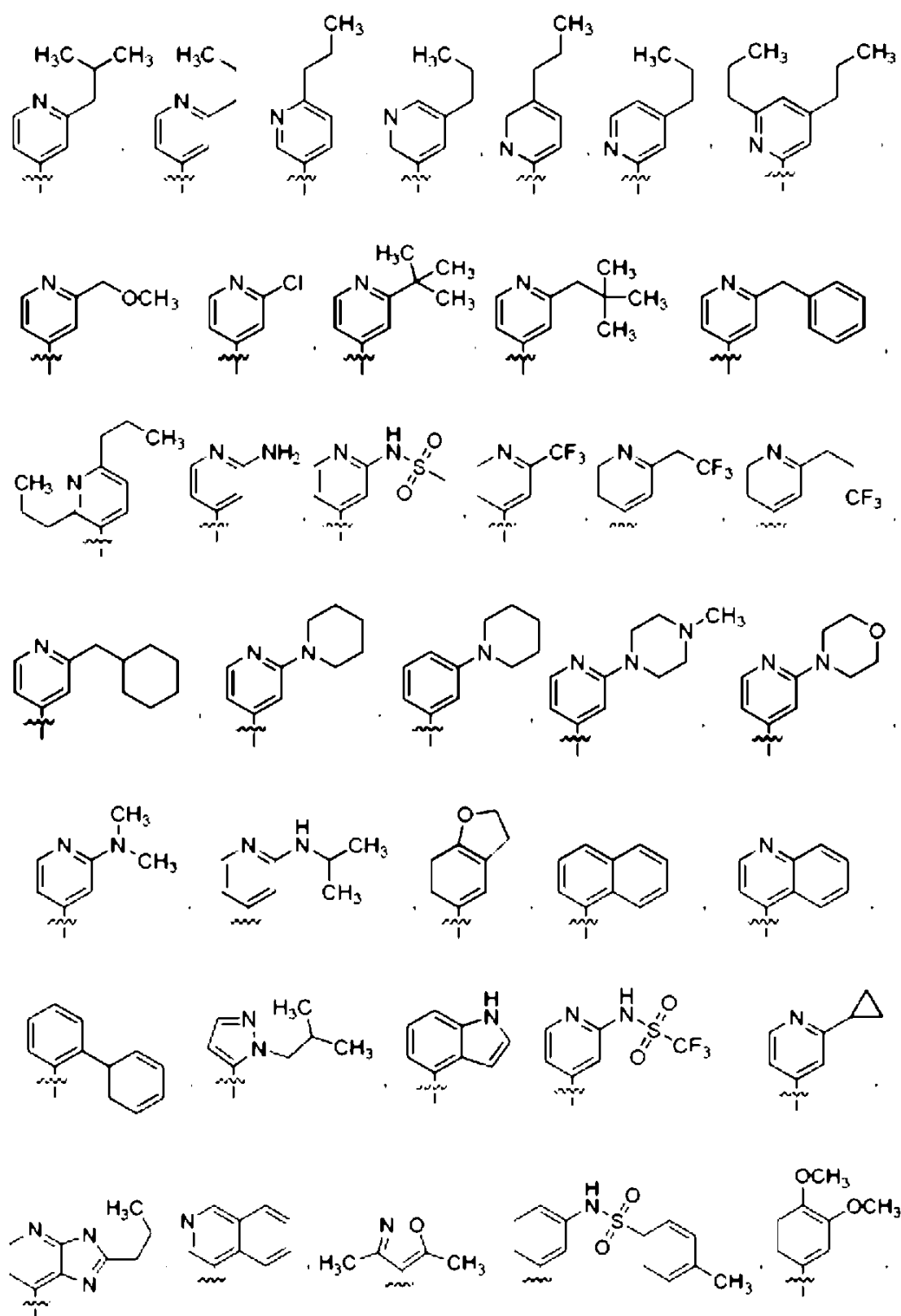


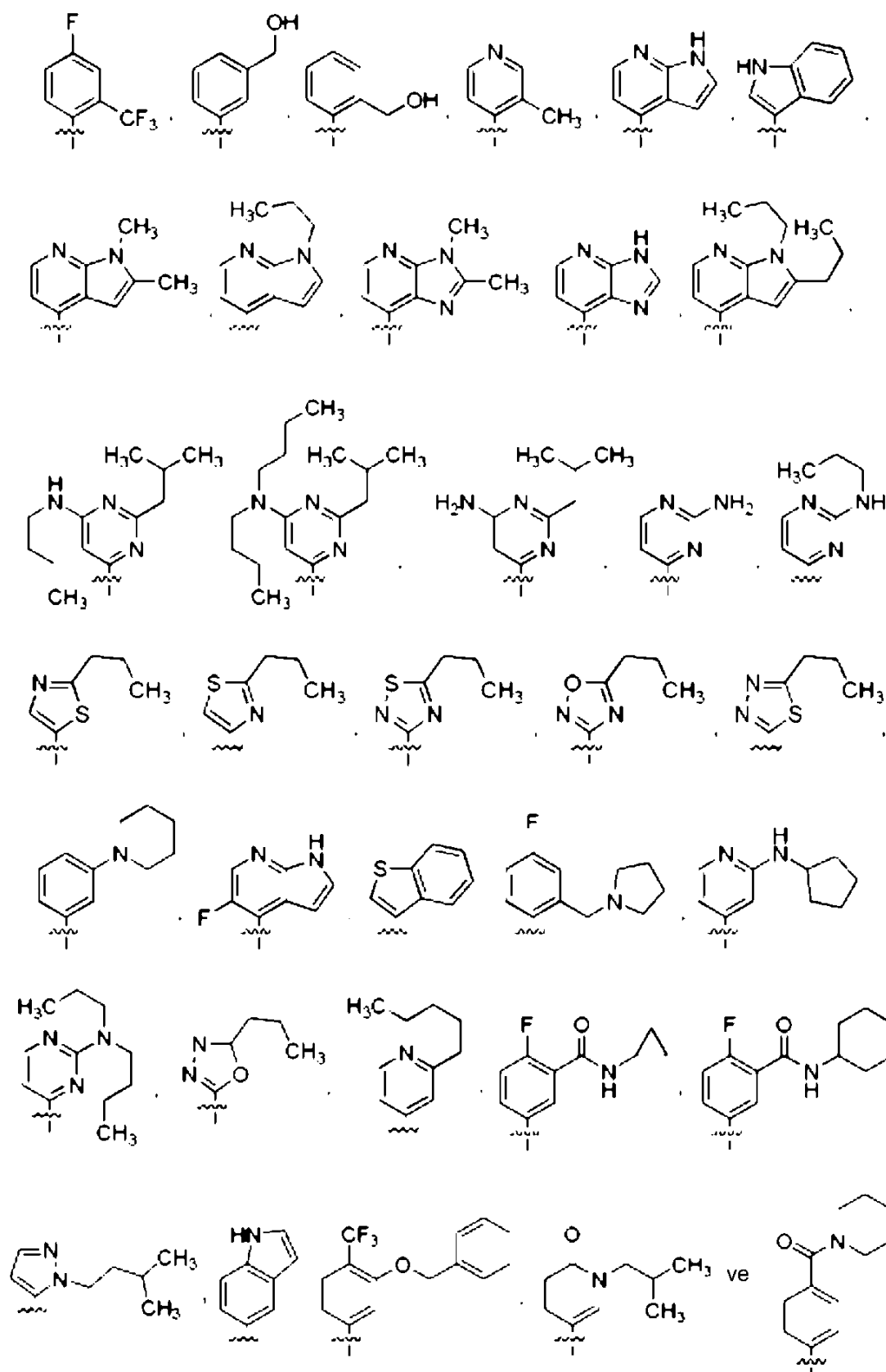
veya bunun farmasötik olarak uygun tuzu olup, burada:

5

(i) **A** aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

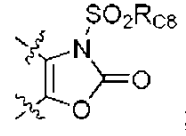




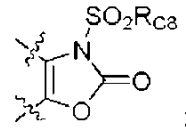


Her bir **R₄**, **R₅**, ve **R₆**, bağları olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹, veya -NHCONH₂'dir;

veya R_{C7} ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



R_{C7} hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, $-(CR_{9a}R_{9b})_mNR_{10}R_{11}$, $-CO_2$ -Alkil, $-(CRR_{9a}R_{9b})_mO$ -Alkil, $(CR_{9a}R_{9b})_mOPO_3Na_2$,
5 $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO$ -Alkil, $-(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)$ -Alkil, $CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_n(C=O)$ -
Alkil, $-(C=O)CH=CH_2$, $-SO_2R_{C8}$ 'dir; veya R_{C4} , R_{C5} veya R_{C6} 'dan biri ile alınarak
aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6
10 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen
atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip
lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip
lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6
15 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara
ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara
ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-
C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6
alkinil'dir;

Her bir R_{9a} ve R_{9b} , mevcut oldukları yerlerde, bağımsız olarak hidrojen veya C1-C6
20 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

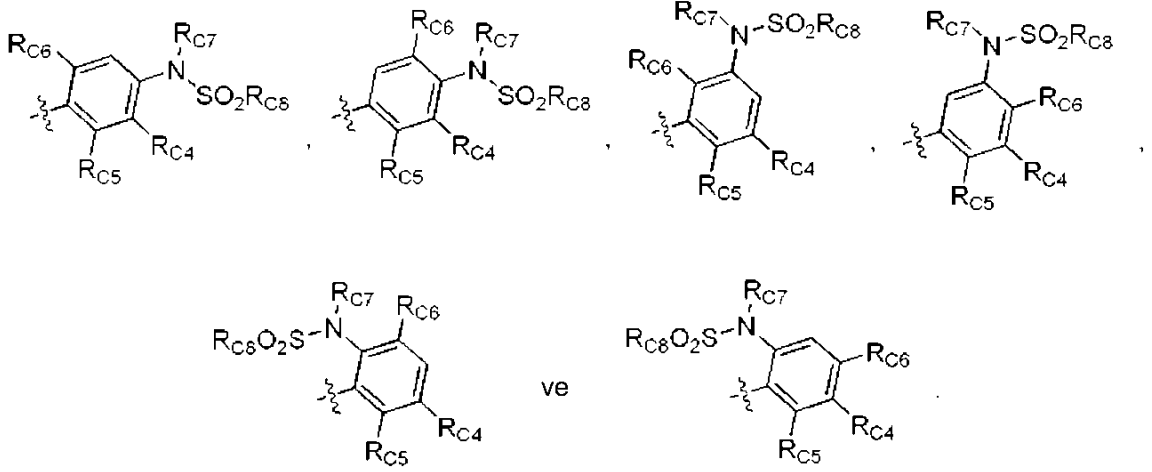
R_{10} ve R_{11} bağımsız olarak hidrojen, $-SO_2R_{C8}$, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil,
C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir;
veya ekli oldukları ile birlikte alınmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon,
25 piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on,
 $1\lambda^6,2$ -tiyazolidin-1,1-dion, $1,2\lambda^6,3$ -oksatiyazolidin-2,2-dion, veya $1\lambda^6,2,5$ -tiyadiazolidin-
1,1-dion oluşturmaktadır;

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya NR_B 'dir ve burada R_B hidrojen, C1-C6
lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya a C3-C6 sikloalkil'dir; ve

Her bir m ve n 1, 2 veya 3'tür.

2. İstem 1'e göre bileşik olup, burada X, S veya NR₈'dir ve burada R₈ (a) lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, (b) metil, etil, n-propil, n-bütül, n-pentil, veya n-hekzil; veya (c) izo-propil, izo-pentil, veya tert-bütül'dir.

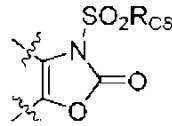
5 3. İstem 1 veya istem 2'ye göre bileşik olup, burada **R_{C4}, R_{C5}, R_{C6}**, ve **-NR_{C7}SO₂R_{C8}** grupları taşıyan fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



10

4. İstem 1 ile 3'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada her bir **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**, bağlanarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CONR₁₀R₁₁, veya -NHCONH₂'dir; veya **R_{C7}** ile alarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır

15



5. İstemler 1 ile 4'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada:

20

- (a) **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**'nın en azından biri hidrojendir;
- (b) **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**'nin hidrojendir;
- (c) **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**'nin her biri hidrojendir;
- (d) **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**'nin en azından biri halojendir;
- (e) **R_{C4}, R_{C5}** ve **R_{C6}**'nin ikisi halojendir

25

(f) R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın her biri halojendir

(g) R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri hidrojidir, ve R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nin kalan ikisi halojendir;

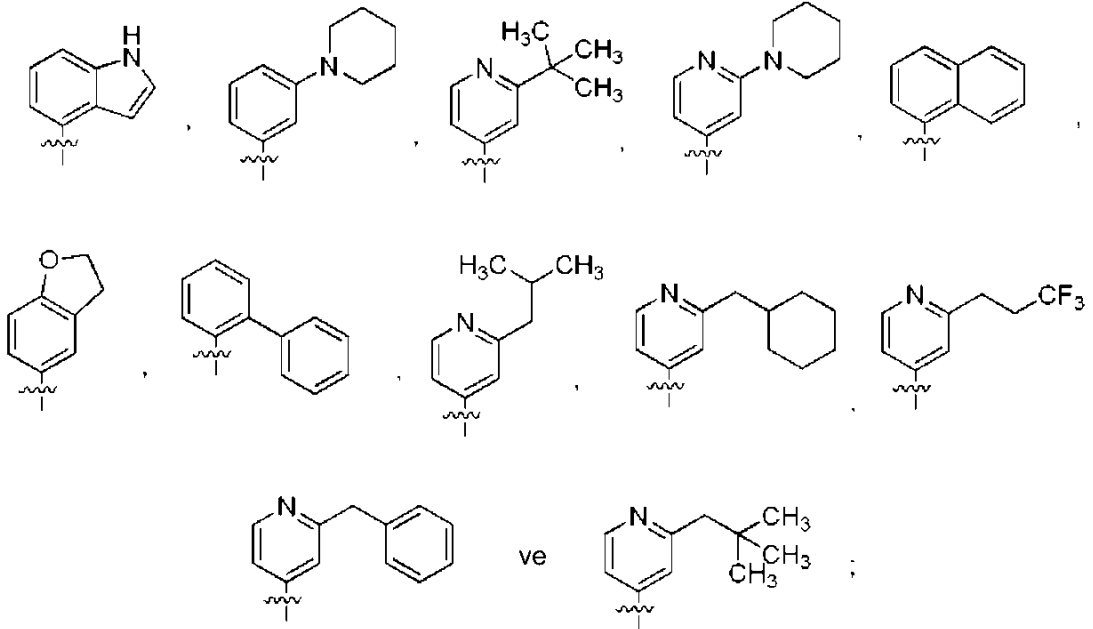
(h) burada R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nin ikisi hidrojidir, ve R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nin kalan biri halojendir; veya

5 (i) R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nin her biri halojendir.

6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre bileşik olup, burada R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nin her biri halojendir.

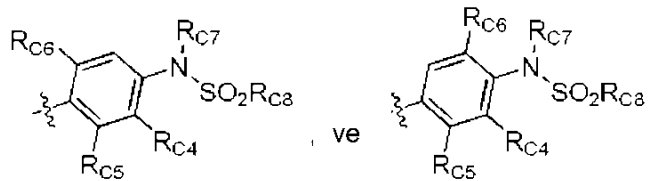
10 7. İstem 1'e göre bileşik olup, burada:

A aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



X ise S'dir, ve

15 R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , ve $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



8. İstem 1'e göre bileşik olup, burada bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiştir:

- 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(1-isobütil-1H-pirazol-5-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 5 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 10 N-(3-kloro-4-(2-(1,2-dimetil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(1-propil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 15 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 20 N-(3-kloro-4-(2-(1,2-dipropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(6-(bütilamino)-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(6-(dibütilamino)-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 25 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(6-amino-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-aminopirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-(propilamino)pirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 30 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-(dibütilamino)pirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2'-propil-2,4'-bitiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-tiyadiazol-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 35 triflorometansülfonamid;

- N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-oksadiazol-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2'-propil-2,5'-bitiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(1-isobütil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 10 N-(3-kloro-4-(2-(4-floro-3-isobütilfenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3,5-dikloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-(triflorometil)fenil)metansülfonamid;
- N-(2-siklopropil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metilfenil)metansülfonamid;
- 20 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-isopropilfenil)metansülfonamid;
- N-(2-etinil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-3-etinil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-(2-bromo-6-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-6-metilfenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-(4-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35

- N-(2-bromo-5-kloro-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-(4-(2-tert-bütilpiridin-4-il)oksazol-2-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)oksazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(triflorometilsülfonil)akrilamid;
- 10 N-(3-kloro-4-(2-(2-(metilsülfonamido)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- 15 1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-hidroksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- 20 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-(triflorometil)fenil)metansülfonamid;
- 25 N-(3-kloro-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 6-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-(triflorometilsülfonil)benzo[d]oksazol-2(3H)-on;
- 30 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,2,2,2-pentafloroetanesülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)metansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-{2-metoksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}metansülfonamid;
- 35

- N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-2-metoksifenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{4-[2-(2-benzilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(2-metansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-{2-hidroksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}metansülfonamid;
- 10 N-(3-kloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 N-{3-kloro-4-[2-(2-triflorometansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(4-(piperidin-1-karbonil)fenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[1-(3-metilbütil)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 20 N-{4-[5-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyofen-3-il]-3-klorofenil}metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-{2-[3-(benziloksi)-4-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(isokuinolin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 N-(3-kloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(dimetil-1,2-oksazol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-[4-(2-kloro-4-triflorometansülfonamidofenil)-1,3-tiyazol-2-il]fenil}-4-metilbenzen-1-sülfonamid;
- 35

- N-{3-kloro-4-[2-(3,4-dimetoksifenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-{3-kloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[3-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 10 N-(3-kloro-4-{2-[2-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 N-[3-kloro-4-(2-{1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 20 N-[3-kloro-4-(2-{5-floro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{4-[2-(1-benzotiyofen-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-(3-kloro-4-{2-[2-(siklopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(kuinolin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 N-(3-kloro-4-(2-(2-kloropiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35 N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-

- hidroksietil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksopirrolidin-1-il)etil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksooksazolidin-3-il)etil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksoimidazolidin-1-il)etil)metansülfonamid;
- N-(2-bromo-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 2-(N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)etil asetat;
- (2-(N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)etoksi)metil asetat;
- N- {4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-N-(2- {[4-(3-klorofenil)-2-okso-1,3,2λ⁵-di-oksafosfinan-2-il]oksi}etil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- (N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)metil asetat;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(metoksimetil)metansülfonamid;
- N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-N-({[4-(3-klorofenil)-2-okso-1,3,2λ⁵-dioksa-fosfinan-2-il]oksi}metil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- metil4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil(triflorometilsülfonil)karbamat;
- Sodyum(N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)metil fosfat;
- 1-(N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)etilisobütirat;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksooksazolidin-3-il)etil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksietil)metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1,1,1-

- triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(3-floro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksietil)metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-metilmetansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- 10 N-(2-bromo-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-metil-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid
- 15 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-(metoksimetil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(4,6-dipropilpiridin-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(4-propilpiridin-2-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- N-(4-(2-(2,6-dipropilpiridin-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 20 N-(4-(2-(2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-metoksifenil)metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-((triflorometilsülfonil)metil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-(4-(2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 5-(4-(2-kloro-4-(triflorometilsülfonamido)fenil)tiyazol-2-il)-N-siklopropil-2-florobenzamid;
- 5-(4-(2-kloro-4-(triflorometilsülfonamido)fenil)tiyazol-2-il)-N-sikloheksil-2-florobenzamid;
- N-(4-(2-(1H-indol-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35 N-(3-kloro-4-(2-(3-(piperidin-1-il)fenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

5 N-(2-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-5-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid; ve

N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid.

10

9. İstem 1'e göre bileşik olup, burada bileşik N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamiddir.

15

10. İstemler 1 ila 9'dan herhangi birine göre bir bileşik içeren farmasötik bir bileşim ve farmasötik olarak uygun bir taşıyıcı.

11. Metabolik bozukluk veya hiperproliferatif bir bozukluğun tedavisinde kullanıma yönelik istemler 1 ila 9'dan herhangi birine göre bir bileşik.

20

12. İstem 11'e göre kullanımı için bir bileşik olup, burada hiperproliferatif bozukluk kanserdir.

13. İstem 12'ye göre kullanımı için bir bileşik olup, burada kanser meme kanseri, prostat kanseri veya yumurtalık kanseridir.

25

TARİFNAME

HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER VE KULLANIM YÖNTEMLERİ

5 İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 28 Ağustos 2013'te dosyalanmış Hint Patent Başvurusu No. 2816/MUM/2013 ve 4 Kasım 2013'te dosyalanmış Hint Patent Başvurusu No. 3497/MUM/2013'e rüçhan talep etmektedir.

10

TEKNİK ALAN

Bu açılama, genel olarak hiperproliferatif bozukluklar, metabolik bozukluklar ve pankreatit tedavisi için terapötikler ile ilgilidir.

15

ÖNCEKİ TEKNİK

Sterol düzenleyici element-bağlayıcı proteinler (SREBPler), kolesterol, yağ asidi ve trigliseridin biyosentezini düzenleyen temel transkripsiyon faktörleridir. Lipojenezde ve alımda yer alan çok önemli genlerin ifadesini kontrol etmektedir. SREBP yolağının inhibisyonu lipid biyosentezini azaltabilmektedir ve dolayısıyla tip II diyabet, insülin direnci, karaciğer yağlanması ve damar tıkanıklığı gibi metabolik hastalıkların tedavi etmek için bir strateji olabilmektedir [Xiao, ve ark. Acta Biochim. Biophys. Sin (2013) 45:1, s 2-10]. Memelilerde, SREBP-1a, SREBP-1c ve SREBP-2 olarak belirtilen üç SREBP izoformu bilinmektedir. SREBP-1a, yağ asitleri, trigliseridler, fosfolipidler ve kolesterol üretimini içeren SREBP hedeflerinin geniş bir aralığını kontrol etmektedir. SREBP-1c, yağ asidi ve trigliserid metabolizmasındaki genlerini tercihen aktive etmekte iken, SREBP-2, her ikisi de insan ve fare modellerinde çalıştırılan kolesterol metabolizmasındaki genlerini tercihen aktive etmektedir [Horton, ve ark. J. Clin. Invest. (2002) 109:9, s 1125-1131], hatta *Drosophila* [Rawson. Nature Rev. Mol. Cell Biol. (2003) 4:8, s 631-640].

30

Son çalışmalar, lipid sentezi ve prostat kanserinin gelişiminde gözlenen artış arasındaki bir linki sunmuştur [Suburu, ve ark. Prostaglandins Other Lipid Mediat. (2012) 98:0, s 1-10]. Katabolikten anabolik metabolizmaya olan metabolik kayma, kanser hücrelerinin bir niteliğidir. Çoğu kanser, kolesterol gibi diğer lipidlerin ve yağ asitlerinin sentezini

35

gerektirmektedir ve androjenler prostat kanserinde kapsanmaktadır SREBP-1c, yağ asidi sentezi yolağında enzimlerin temel transkripsiyonal regülatördür ve bunun ifadesi prostat kanseri hücrelerinde androjenler ve epidermal büyüme faktörü (EGF) tarafından uyarılmaktadır SREBP-1c'nin daha fazla ifadesi, prostat kanseri hücrelerinin tümör oluşturma ve invazyona neden olmasının için yeterlidir. SREBP-1, prostat kanseri hücre büyümesinin regülatörü ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) bir önemli üreticisi, NOX5'in ifadesini arttırmaktadır [Brar, ve ark. Am. J. Physiol. Cell Physiol. (2003) 285:2, s C353-369; Huang, ve ark. Mol. Cancer Res. (2012) 10:1, s 133-142; Huang, ve ark. Cancer Research (2012) 72:8, SUPPL. 1; Huang, ve ark. Mol. Cancer Res. (2014) 13:4, s 855-866].

10

Androjen sentezinin bir regülatörü olan SREBP-2, androjen üretiminin düzenlenmesi için doğrudan bir geribildirim devresini gösteren, androjenler tarafından kendi düzenlenmektedir. SREBP-2 ifadesi, hastalığın ilerlemesi sırasında artmaktadır ve kastrasyondan sonra daha önemli oranda yüksek olmaktadır Bu transkripsiyon faktörü, prostat kanserinde kolesterol ve androjen sentezi için bir rol içererek, prostat kanseri hücrelerinde kendi geribildirim inhibisyonundan yoksun olmaktadır [Eberle, ve ark. Biochimie (2004) 86:11, s 839-848; Ettinger, ve ark. Cancer Res. (2004), 64:6, s 2212-2221; Chen, ve ark. Int. J. Cancer (2001), 91:1, s 41-45].

15

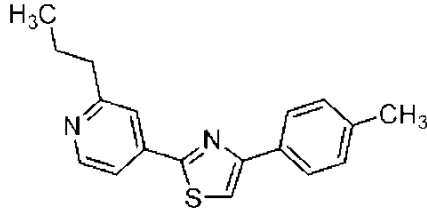
20

Bu yüzden hastalıklı durumları bağli SREBP fonksiyonları bloke edilmesi, metabolik hastalıklar ve kanser ilerleyişinde, hatta viral patojenezde meydana gelen membran üretiminde lipid/kolesterol sentezini sağlamak için önemli bir terapötik yaklaşım temsil etmektedir [Naar, ve ark. Clin. Lipidol. (2012) 7:1, s 27-36]. Sırasıyla Rapamycin, Metformin veya Resveratrol içeren mTOR, AMPK veya SIRT1 gibi metabolik regülatörleri etkileyen küçük molekül terapötikleri, SREBPlerin transkripsiyonal aktivitesi üzerinde etki bırakabilmektedir. Son zamanlarda, iki sterol olmayan küçük molekül, fatostatin ve betulinin SREBP işlemlerini inhibe ettiği bulunmuştur [Kamisuki, ve ark. Chem. Biol. (2009) 16:8, s 882-892; Tang, ve ark. Cell. Metab. (2011) 13:1, s 44-56]. SREBP inhibitörlerini kullanan, mesela meme kanseri hücreleri gibi bir p53 mutasyonuna sahip kanserlerin tedavisine yönelik yöntemler gösterilmiştir [Freed-Pastor, ve ark. PCT. Yayın WO2013-110007A1].

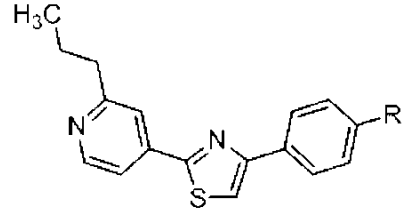
25

30

Fatostatin analogları metabolik bozuklukların tedavisi için potansiyel terapötikler olarak son zamanlarda tarif edilmiştir [Uesugi, ve ark. U.S. Patent No. 8,207,196]. Burada sunulan anahtar bileşikler, Formül X'e dayanmaktadır



Fatostatin



Formül X

burada R, H, F, Cl, Br, OBz, OH, OCH₃, OCH₂CO₂Me, OCH₂CO₂H, NH₂, NHiPr, NHCOCH₃, NHSO₂Me, NH[benzil], NH[siklopropil], NH[tertbutiloksikarbonil], NH[sikloheksil], NH[tosil], NH[kinolin-8-il] ve NH[tiyofen-2-il]'dir. Özellikle, burada yukarıda R'nin NHSO₂Me olduğu fatostatinin metansülfonamid türevi olduğu bir bileşik (FGH10019), bir öncül aday olarak tarif edilmiştir [Kamisuki, ve ark. J. Med. Chem. (2011) 54:13, s 4923-4927].

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Bu açılım, genel olarak hiperproliferatif bozukluklar, metabolik bozukluklar ve pankreatit tedavisi için terapötikler ile ilgilidir. Bu açılım, aşağıda açıklandığı gibi, iyi huylu ve kötü huylu hiperproliferatif bozukluklar, hatta metabolik bozukluklar ve pankreatiti tedavi etmek için bu bileşiklerin kullanımı yöntemleri ve bileşikler sunmaktadır. Buluşun bileşikleri, kanser tedavisinde kullanılabilmektedir.

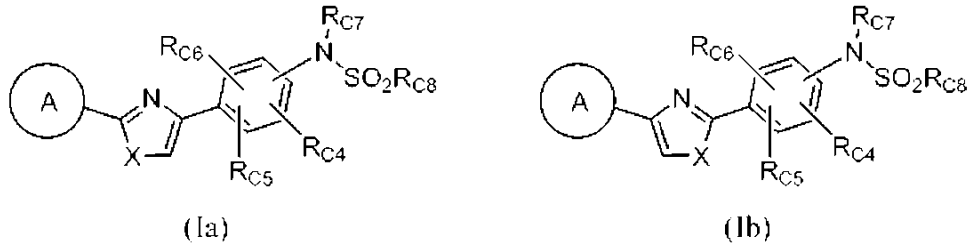
15

Burada sunulan, bir perhaloalkilsülfonamid parçasından oluşan yeni bileşiklerdir. Yüksek oranda etkili SREBP inhibitörlerine ek olarak bu tür bileşikler, beklenmeyen derecede yüksek oranda biyolojik olarak kullanılabilir *in vivo*'dur. Sülfonamid grupları taşıyan heteroatomik bileşikler, doğal pKa değerlerine bağlı olarak birçok iyonik hale yatkındır. Sulu çözelti içine yerleştirildiğinde, bu çözeltinin pH'ına bağlı olarak nötr, ikiziyonik veya anyonik formlarda mevcut olabilmektedir. Bu formların her biri, çarpıcı bir biçimde farklı çözünürlüğe sahip olabilmektedir ve *in-vivo* maruziyeti maksimuma çıkartmak için karmaşık farmasötik formülasyon çalışmaları gerektirebilmektedir. Bu tür çalışmalar, katı dağılımların mikronize etmeyi, birlikte çöktürmeyi, tuz seçimini, lipid emülsiyonlaştırmaları, kosolventleri, kompleks oluşturma taşıyıcıların çözünürlük arttırıcı yardımcı maddeleri, ve benzerlerini gerektirmektedir, bu maddelerin her biri kendi sorunlarını, kaynak gerekliliklerini ve tahmin edilemezliklerini sunmaktadır [bkz, örneğin, Julémont, ve ark. J. Med. Chem. (2004) 47:27, s 6749-6759; Anand, ve ark. *US Patent Yayın* US2014-128431A1; Patel, ve ark. PCT Yayın

25

WO2000-072884]. Genel olarak perhaloalkilsülfonamidler, molekülde kalan işlevselliğe bağlı olarak, fizyolojik pH'da anyon oluşturma potansiyeline sahip florlanmamış alkilsülfonamidlere göre düşük bir pKa'ya ve yüksek asitliğe sahiptir. Perhaloalkilsülfonamid-içeren bileşiklerin tipik olarak farmasötikler gibi nasıl formüle edilebileceğinin bu tahmin edilemezliği, uzman tıbbi kimyager için bu durumu hoş hale getirmemektedir. Burada gösterildiği gibi, buluşun bileşiklerinin yüksek biyoyararlanım, terapötik uygulamalar için bunlar ideal karakteristiklere sağlayarak, bileşikler için beklenmeyen derecede düşük pKa değerlerine dayandırılmaktadır.

Bazı yapılandırılmalarda, burada açılanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (Ia) veya (Ib)'nin kapsam dahilindedir:



burada:

A aşağıdakilerden birisidir:

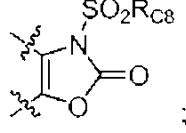
i. aril veya heteroaril olup, bunların her biri sadece bir halkaya sahiptir ve halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkilmetil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -NR₁₀R₁₁, ve -CONR₁₀R₁₁'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2, veya 3 ile ikame edilmiştir; veya

ii. aril veya heteroaril, olup, bunların her biri sadece bir halkaya sahiptir ve halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkil-metil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -NR₁₀R₁₁, ve -CONR₁₀R₁₁'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2, veya 3 ile ikame edilmiştir;

Her bir R_{C4}, R_{C5}, ve R_{C6}, bağlanarak olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer

veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹, veya -NHCONH₂'dir;

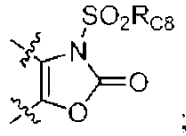
veya R_{C7} ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



5

R_{C7} hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR¹⁰R¹¹, -CO₂-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-Alkil, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{C8}'dir; veya R_{C4}, R_{C5} veya R_{C6} ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır

10



R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

15

R_{C8}' lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

20

Her bir R_{9a} ve R_{9b}, mevcut oldukları yerlerde, bağlanarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

25

R¹⁰ ve R¹¹ bağlanarak hidrojen, -SO₂R_{C8}, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları N ile birlikte alınmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon,

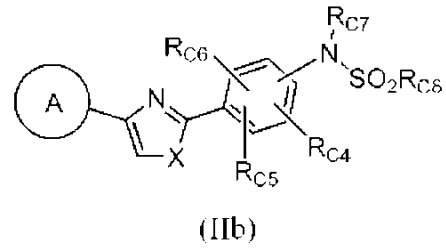
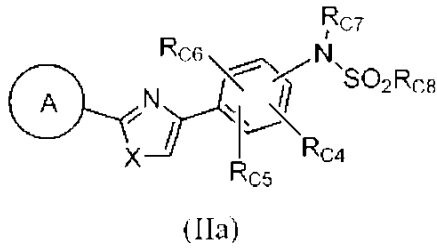
30

piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, 1λ⁶,2-tiyazolidin-1,1-dion, 1,2λ⁶,3-oksatiyazolidin-2,2-dion, veya 1λ⁶,2,5-tiyadiazolidin-1,1-dionu oluşturmaktadır;

- 5 **X** S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B** burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir; ve

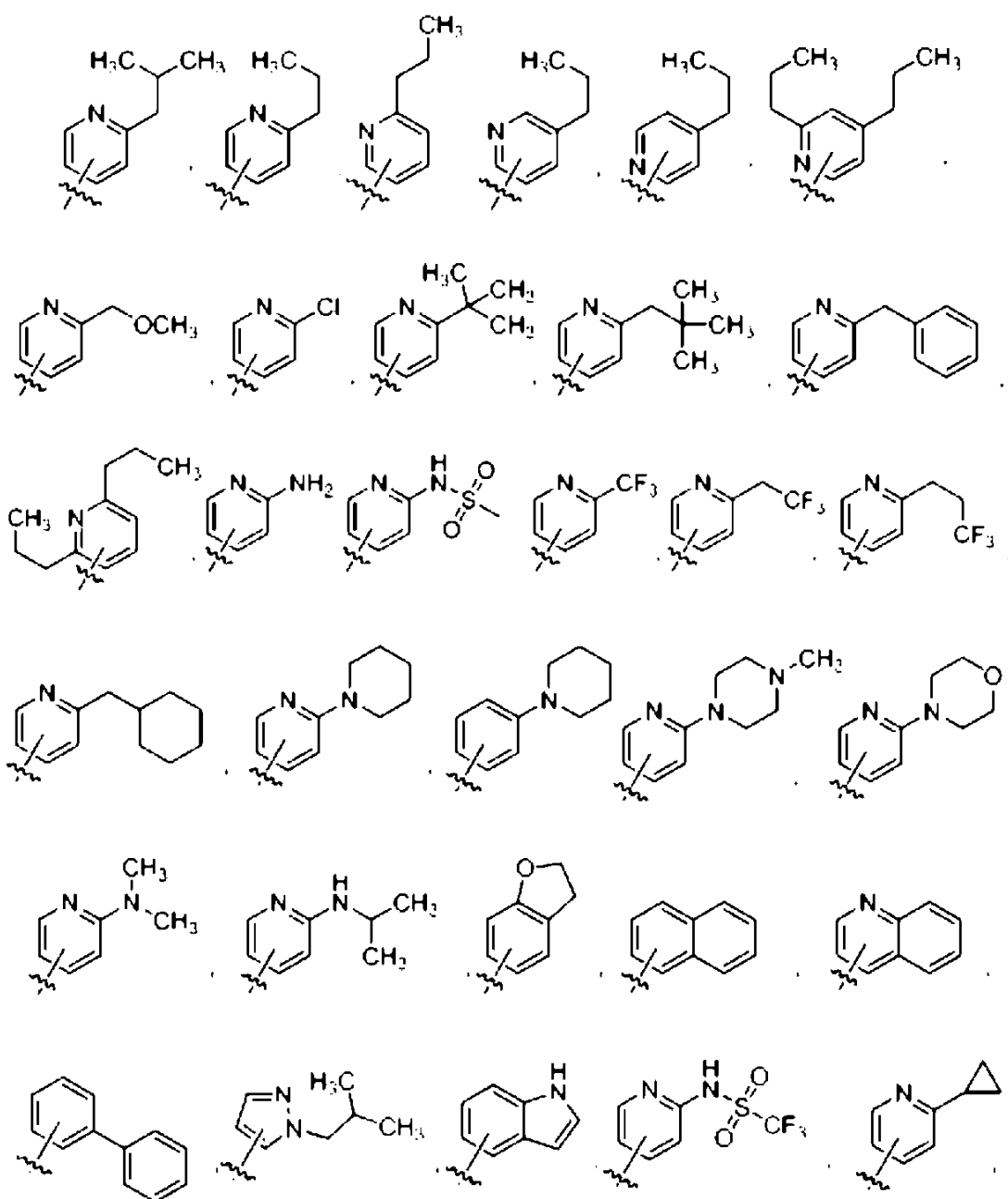
Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür.

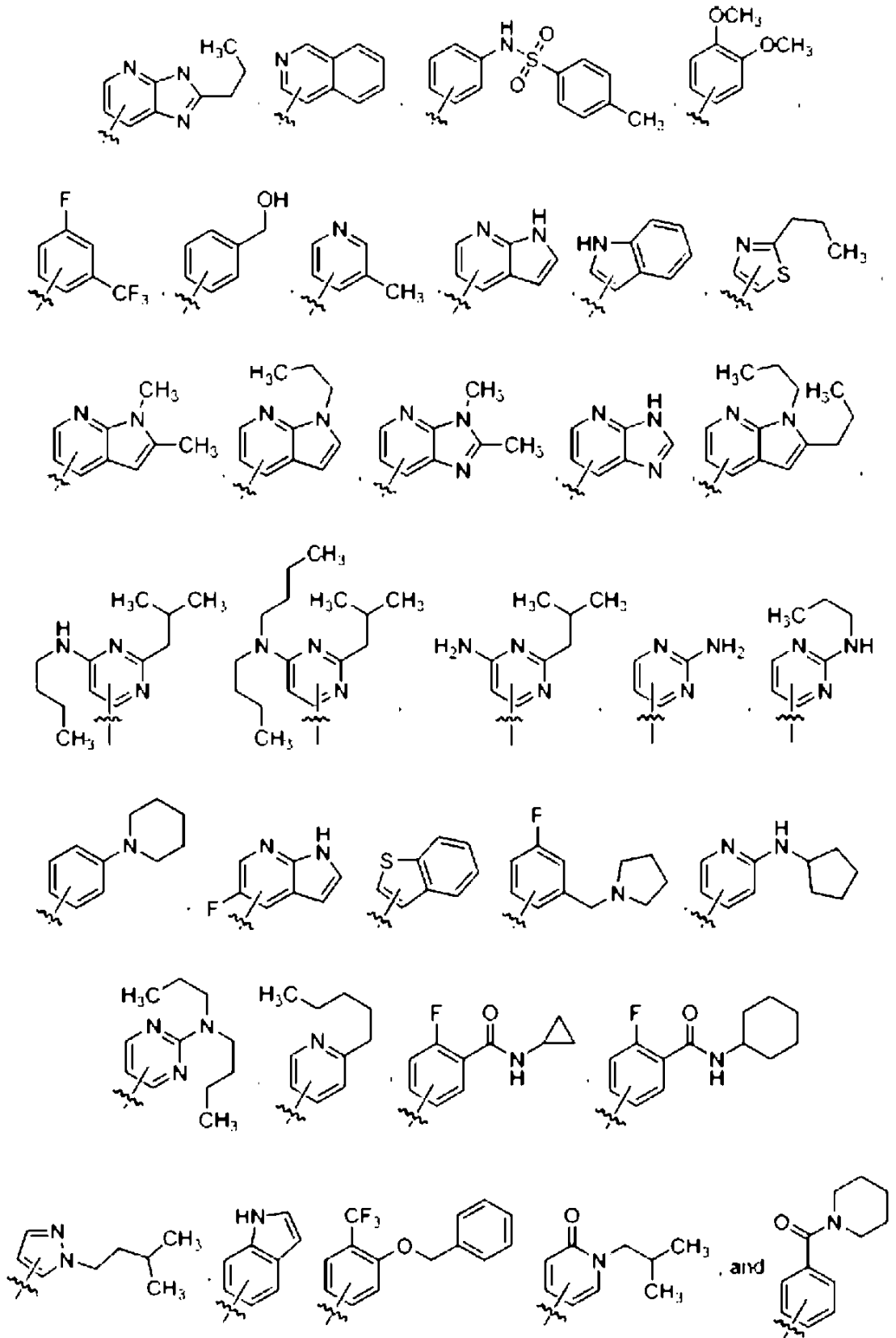
- 10 Bazı yapılandırımlarda, burada açıklanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (IIa) veya (IIb)'nin kapsamı dahilindedir:



burada,

- 15 **A** aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

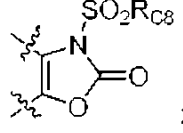




burada X'e sahip olan halka, halka A'da müsait olan herhangi bir konumda halka A'ya bağlanmıştır

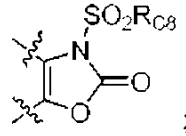
Her bir **R_{C4}**, **R_{C5}**, ve **R_{C6}**, bağmsız olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹, veya -NHCONH₂'dir;

5 veya **R_{C7}** ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



R_{C7} hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR¹⁰R¹¹, -CO₂-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-Alkil,-

10 (CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-Alkil,-
(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-Alkil, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{C8}'dir; veya **R_{C4}**, **R_{C5}** veya **R_{C6}**'dan birisi ile alınarak aşağıdaki parçayı oluşturmaktadır



15 **R_{C8}** lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

20

R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

25

Her bir **R_{9a}** ve **R_{9b}**, mevcut oldukları yerlerde, bağmsız olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

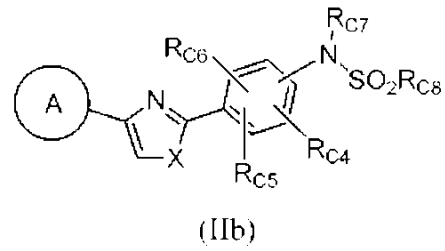
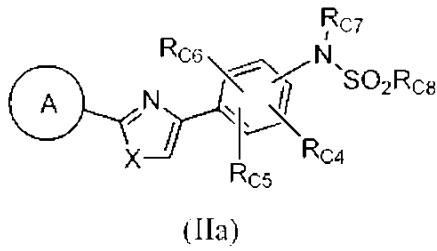
30 **R¹⁰** ve **R¹¹** bağmsız olarak hidrojen, -SO₂R_{C8}, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil,

C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, 1,2,3-tiyazolidin-1,1-dion, 1,2,3-oksatiyazolidin-2,2-dion, veya 1,2,5-tiyadiazolidin-1,1-dion oluşturmaktadır;

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, veya C3-C6 sikloalkil'dir; ve

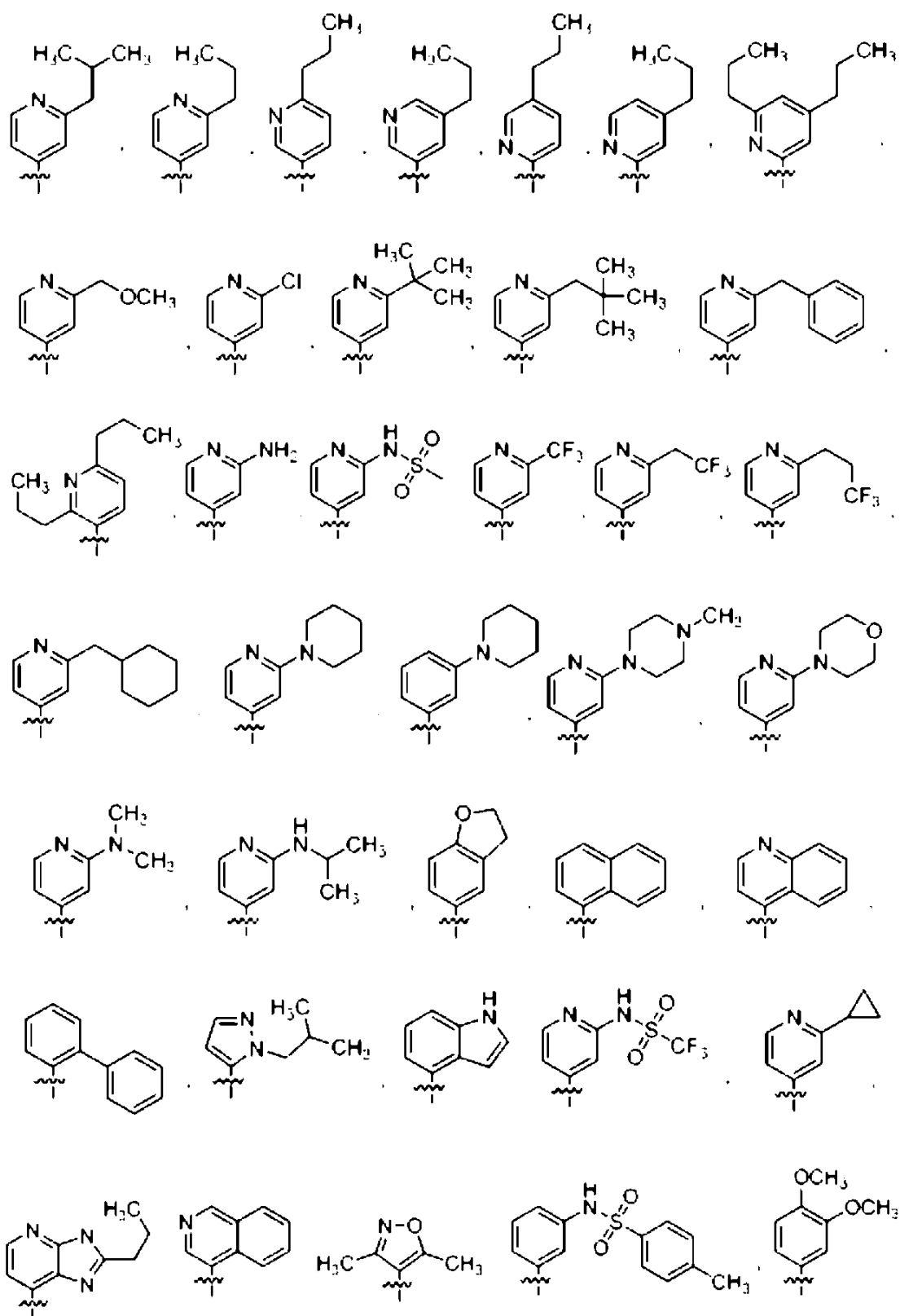
Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür.

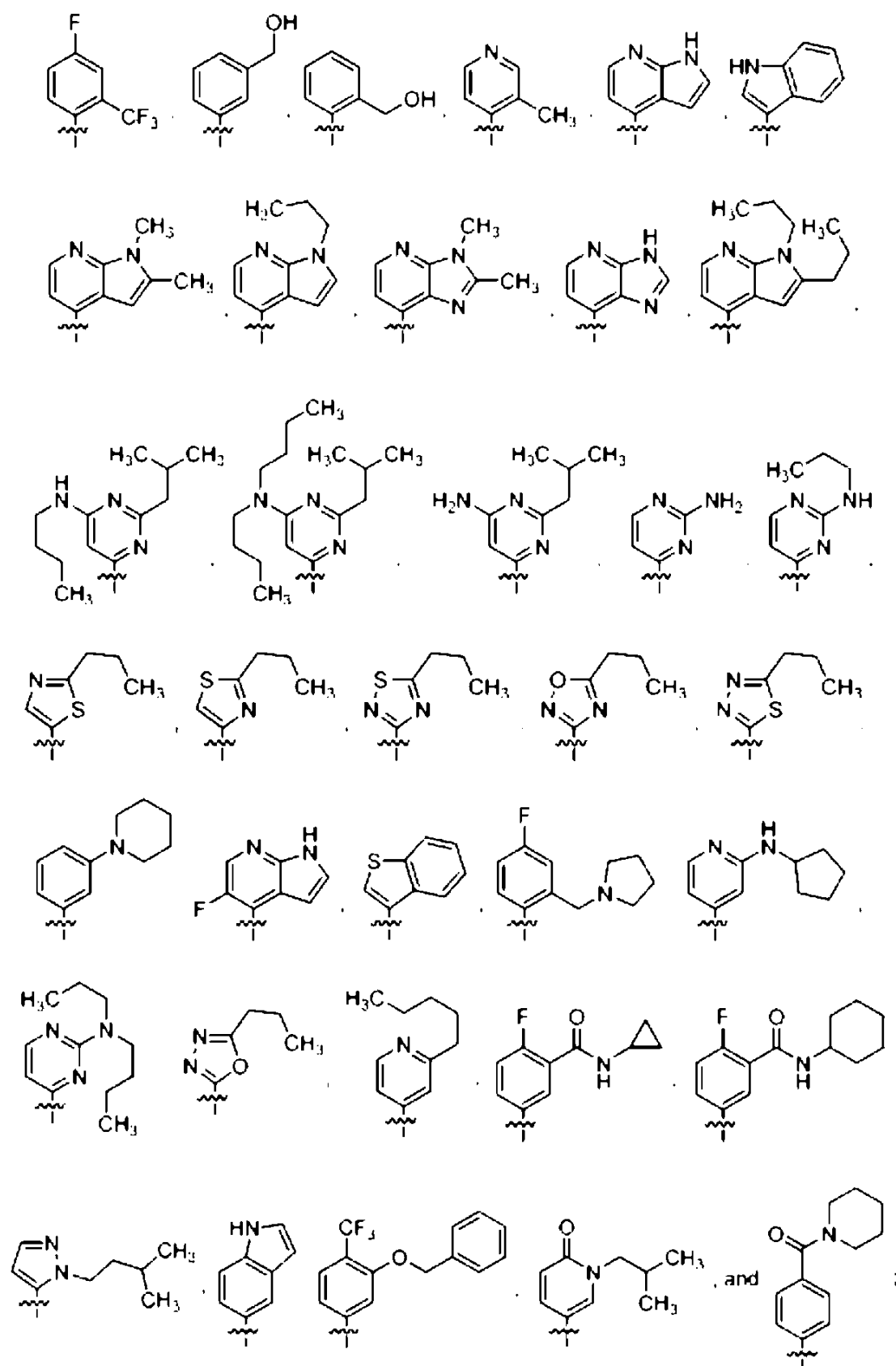
Bazı yapılarında, burada açılanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (IIa) veya (IIb)'nin kapsamı dahilindedir:



burada,

A aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

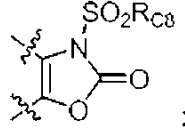




Her bir R_{C4} , R_{C5} , ve R_{C6} , bağlanarak hidrojen, halojen, CN, CF_3 , OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3

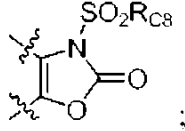
lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, veya $-\text{NHCONH}_2$ 'dir;

veya $\text{R}_{\text{C}7}$ ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



- 5 $\text{R}_{\text{C}7}$ hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{OPO}_3\text{Na}_2$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{C}8}$ 'dir; veya $\text{R}_{\text{C}4}$, $\text{R}_{\text{C}5}$ veya $\text{R}_{\text{C}6}$ 'dan birisi ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır

10



- $\text{R}_{\text{C}8}$ lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

15

- $\text{R}_{\text{C}8'}$ lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

20

Her bir R_{9a} ve R_{9b} , mevcut oldukları yerlerde, bağlanmış olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

25

R^{10} ve R^{11} bağlanmış olarak hidrojen, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{C}8'}$, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları N ile birlikte alınılmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, $1\lambda^6,2$ -tiyazolidin-1,1-dion, $1,2\lambda^6,3$ -oksatiyazolidin-2,2-dion, veya $1\lambda^6,2,5$ -tiyadiazolidin-1,1-dion oluşturmaktadır;

30

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya NR_{B} 'dir ve burada R_{B} hidrojen, C1-C6 lineer

veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir; ve her bir *m* ve *n* 1, 2 veya 3'tür.

Bir yönde, buluşun bileşikleri, Bileşik No 1 ila 152'den oluşan gruptan seçilen bir bileşik; veya bunlar farmasötik olarak uygun tuz, solvat, ön ilaç, veya N-oksiti gibi Tablo 1'de

Ayrıca, Formül (Ia), (Ib), (IIa), veya (IIb)'nin bir bileşiği, veya burada açıklanan herhangi bir varyasyon, veya bunlar bir tuzu, ve bir farmasötik olarak uygun taşıyıcı veya yardımcı maddenin bir bileşimini içeren farmasötik bir bileşimdir.

Ayrıca, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşimini veya burada açıklanan herhangi bir varyasyonunu ya da bunlar bir tuzunu ve kullanıma yönelik yönergeleri içeren bir kit sağlanmaktadır

Ayrıca, aşağıdakilerden biri veya birden fazlasının tedavi edilmesine yönelik yöntemler: Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bileşiğinin veya burada tarif edilen varyasyonlar veya bunlar farmasötik olarak uygun bir tuzunun etkili bir miktar uygulanması içeren örneğin insanlar gibi bunlara ihtiyaç duyan kişilerde hiperproliferatif rahatsızlıklar, metabolik bozukluklar ve/veya pankreatit.

Ayrıca, Formül (Ia), (Ib), (IIa), veya (IIb)'nin bir bileşiği veya bunlar farmasötik olarak uygun bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktar gerektiğinde bir kişiye uygulanması içeren, SREBP'nin hafifletilmesinin faydalı olduğu veya faydalı olduğuna inanılan herhangi bir hastalık veya durumun tedavi edilmesine yönelik yöntemlerdir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

ŞEKİL 1. HepG2 hücrelerinde bileşik #37'nin IC₅₀ değerleri ile Western-blotlar ve doz yanıt eğrileri: hücre yaşayabilirliği ve SREBP-2 hücre bölünmesi.

ŞEKİL 2. Bir insan LnCap ksenogrefti üzerinde bileşik #37'nin etkisini gösteren grafik.

ŞEKİL 3. Bileşik #37 için hücre dizi paneli IC₅₀ verisi.

ŞEKİL 4A. Bileşik #37 (fare) için farmakokinetik parametreler.

ŞEKİL 4B. Bileşik #37 (köpek) için farmakokinetik parametreler.

ŞEKİL 5. Bir insan *in vivo* MDA-MB-453 ksenogrefti üzerinde Bileşik #37'nin etkisini gösteren grafik.

5

ŞEKİLLER 6A-B. Bir insan LNCap ksenogrefti üzerinde bileşik #37'nin etkisini gösteren grafik: **ŞEKİL 6A**, üç konsantrasyondaki tümör hacmi. **ŞEKİL 6B**, çeşitli dozlarda tümör hacim k₀ değışımi.

10 AYRINTILI AÇIKLAMA

Tanımlar

Burada kullanı için, aksi açıkça belirtilmedikçe, "bir", "bir" ve benzerlerinin kullanı bir veya daha fazla terimi ifade etmektedir.

Burada kullanılan "yaklaşık" ile ilgili bir değere veya parametreye atıf bu değere veya parametrelere yönelik düzenlemeleri içermektedir (ve tarif etmektedir). Örneğin, "yaklaşık X" ile ilgili açıklama "X"ın açıklaması içermektedir.

20

"Alkil", doymuş doğrusal veya dallara ayrılmış tek değerlikli hidrokarbon yapıları ve bunların kombinasyonları ifade etmektedir ve içermektedir. Özellikle alkil grupları 1 ila 6 karbon atomuna sahip olanlarda (bir "C1-C6 alkil"). Belirli sayıda karbon içeren bir alkil kalıtı ismlendirildiğinde, bu sayıdaki karbona sahip olan tüm geometrik izomerlerin kapsamı ve tarif edilmesi amaçlanmaktadır bu nedenle, örneğin, "bütil", *n*-bütil, *sek*-bütil, *izo*-bütil ve *tert*-bütili içermesi kastedilmektedir; "propil", *n*-propil ve *izo*-propil içermektedir. Bu terim metil, *t*-bütil, *n*-heptil, oktil ve benzeri gibi gruplar tarafından örneklendirilmektedir.

25

"Alkenil", en az bir olefinik doymamış bölgesine (yani, C=C formülünün en az bir kısmına sahip olan) ve tercihen 2 ila 10 karbon atomuna ve daha tercihen 2 ila 8 karbon atomuna sahip olan doymamış bir hidrokarbon grubunu ifade etmektedir. Alkenil örnekleri sadece bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla "-CH=CH₂", -CH₂-CH=CH-CH₃ ve -CH=CH-CH=CH₂ içermektedir.

30

"Alkinil", en az bir asetilenik doymamış bölgesine (yani, C≡C formülünün en az bir kısmına

35

sahip olan) ve tercihen 2 ila 10 karbon atomuna ve daha tercihen 2 ila 8 karbon atomuna ve benzerlerine sahip olan doymamış bir hidrokarbon grubunu ifade etmektedir. Alkinil örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, etinil " $-C\equiv CH$ ", " $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ " ve " $-C\equiv C-C\equiv H$ " bulunmaktadır.

5

"Sikloalkil", siklik tek değerlikli hidrokarbon yapıları ifade etmektedir ve içermektedir. Sikloalkil sikloheksil gibi tek halka veya adamantil gibi çoklu halkalardan oluşabilmektedir. Birden daha fazla halka içeren sikloalkil spiro veya köprülü, veya bunların kombinasyonlarına kaynatılabilmektedir. Tercih edilen bir sikloalkil, 3 ila 13 halkalı karbon atomuna sahip doymuş bir siklik hidrokarbondur. Daha fazla tercih edilen bir sikloalkil, 3 ila 6 halkalı karbon atomuna sahip doymuş bir siklik hidrokarbondur (bir "C₃-C₆ sikloalkil"). Sikloalkil grubu örnekleri adamantil, dekahidronaftalenil, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil ve benzerlerini içermektedir.

10

15 "Sikloalkenil", en az bir olefinik doymamış bölgesine (*yani*, $C=C$ formülünün en az bir kısmına sahip olan) sahip bir sikloalkil içindeki doymamış bir hidrokarbon grubunu ifade etmektedir. Sikloalkenil sikloheksil tek halka veya norbornenil gibi çoklu halkalardan oluşabilmektedir. Daha fazla tercih edilen bir sikloalkenil, 3 ila 8 halkalı karbon atomuna sahip doymamış bir siklik hidrokarbondur (bir "C₃-C₈ sikloalkenil"). Sikloalkenil grubu örnekleri siklopropenil, siklobütenil, siklopentenil, sikloheksenil, ve benzerlerini içermektedir.

20

"Heterosikl", "heterosiklik" veya "heterosiklil", tek bir halkaya veya çoklu yoğunlaşmış halkalara sahip olan ve 1 ila 10 halka şeklinde karbon atomuna ve 1 ila 4 halka şeklinde nitrojen, sülfür veya oksijen ve benzerleri gibi heteroatoma sahip olan doymuş veya doymamış aromatik olmayan bir grubu ifade etmektedir. Birden daha fazla halka içeren heterosiklo, spiro veya köprülü, veya bunların kombinasyonlarına kaynatılabilmektedir. Kaynatılan halka sistemlerinde, bir veya daha fazla halka aril veya heteroaril olabilmektedir. En azından bir halkanın aromatik olduğu birden fazla halkaya sahip bir heterosikl ya bir aromatik olmayan halka konumunda ya da bir aromatik halka konumunda ana yapıya bağlanabilmektedir. Bir varyasyonda, en az bir halkanın aromatik olduğu birden fazla halkaya sahip olan bir heterosikl, aromatik olmayan bir halka konumunda ana yapıya bağlanmaktadır.

25

30

Burada kullanılan gibi "aril" terimi, tek bir halkalı (*örneğin*, fenil) veya yoğunlaşmış halkalar aromatik olabilen veya olmayan çoklu yoğunlaşmış halkalara (*örneğin*, naftil veya antril) sahip doymamış aromatik karbosiklik bir grubu ifade etmektedir. Aril grubu isteğe göre

35

bağlı bir şekilde burada tarif edilen bir veya daha fazla ikame ile ikame edilebilmektedir. Özel aril grupları 6 ila 14 halka (yani, halka) karbon atomuna (bir "C6-C14 aril") sahip olanlardır. En azından bir halkanın aromatik olmadığı birden fazla halkaya sahip bir aril grubu ya bir aromatik halka konumunda ya da bir aromatik olmayan halka konumunda ana yapıya bağlanabilmektedir. Bir varyasyonda, en az bir halkanın aromatik olmayan birden fazla halkaya sahip bir aril grubu, bir aromatik halka konumunda ana yapıya bağlanmaktadır.

Burada kullanılan gibi "heteroaril", 1 ila 14 halka şeklinde (yani, halka) karbon atomuna ve azot, oksijen ve kükürt gibi heteroatomlar dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere en az bir halka şeklinde heteroatom içeren doymamış bir aromatik siklik grubu ifade etmektedir. Bir heteroaril grubu, aromatik olabilen veya olmayabilen yoğunlaştırılmış halkalar, tek bir halka (örneğin, piridil, furil) veya çoklu yoğunlaştırılmış halkalar (örneğin, indolizinil, benzotiyenil) içerebilmektedir. Heteroaril grubu isteğe bağlı olarak burada tarif edilen bir veya daha fazla ikame ile bağli olarak ikame edilebilmektedir. Özel heteroaril grupları 1 ila 12 halka şeklinde (yani, halka) karbon atomuna ve bağli olarak azot, oksijen ve sülfürden seçilen 1 ila 6 halka şeklindeki (yani, halka) heteroatoma sahip 5 ila 14 üyeli halkalardır. 1 ila 8 halka şeklindeki karbon atomuna ve azot, oksijen ve sülfürden bağli olarak seçilen 1 ila 4 halka şeklindeki heteroatoma sahip olan 5- ila 10 üyeli halkalardır ve 1 ila 5 halka şeklindeki karbon atomuna ve azot, oksijen ve sülfürden bağli olarak seçilen 1 ila 4 halka şeklindeki heteroatoma sahip 5-, 6- veya 7- üyeli halkalardır. Bir varyasyonda, heteroaril, 1 ila 6 halka karbon atomuna sahip aromatik halkalar ve bağli olarak azot, oksijen ve kükürttten seçilen 1 ila 4 halka heteroatoma sahip olan 5-, 6- veya 7- üyeli monosiklik aromatik halkalar içermektedir. Başka bir varyasyonda, heteroaril, 1 ila 12 halka karbon atomuna sahip olan polisiklik aromatik halkalar ve bağli olarak azot, oksijen ve kükürttten seçilen 1 ila 6 halka heteroatoma sahip polisiklik aromatik halkalar içermektedir. En azından bir halkanın aromatik olmadığı birden fazla halkaya sahip bir heteroaril grubu ya bir aromatik halka konumunda ya da bir aromatik olmayan halka konumunda ana yapıya bağlanabilmektedir. Bir varyasyonda, en az bir halkanın aromatik olmayan birden fazla halkaya sahip bir heteroaril grubu, bir aromatik halka konumunda ana yapıya bağlanmaktadır.

"Alkoksî", örnek yolu ile metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-bütoksi, tert-bütoksi, sek-bütoksi, n-pentoksi, n-hekzoksi, 1,2-dimetilbütoksi, ve benzerlerini içeren alkil-O- grubunu ifade etmektedir.

"Hidroksialkil" örnek yolu ile hidroksimetil, 1-hidroksietil, 2-hidroksietil, 1-hidroksiprop-1-il, 2-

hidroksiprop-2-il, 3-hidroksipropil, 4-hidroksibütil, 5-hidroksipentil, 6-hidroksiheksil ve benzerlerini içeren alkil-OH grubunu ifade etmektedir.

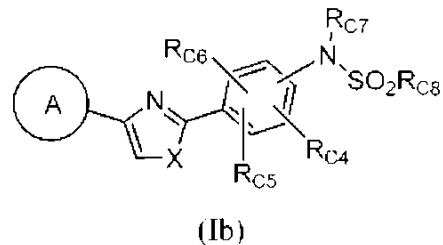
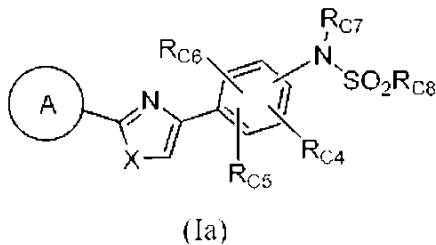
"Halojen", 9 ila 85 atomik sayısına sahip Grup 17 sınısındaki elementlerini ifade etmektedir.

- 5 Tercih edilen halo grupları flor, klor, brom ve iyotun radikallerini içermektedir. Bir kalıntı birden fazla halojen ile ikame edildiğinde, bağlanan halojen kısımların sayısına karşılık gelen bir ön ek kullanılarak, örneğin, dihaloaril, dihaloalkil, trihaloaril vb. gibi, zorunlu olarak aynı halojene sahip olmayan iki ("di") ya da üç ("tri") halo grubu ile aril ve alkinin ikame edildiğini ifade etmektedir; bu nedenle 4-kloro-3-florofenil, dihaloaril kapsamına girmektedir. Her H'nin 10 bir halo grubu ile yer değiştirdiği bir alkil grup, bir "perhaloalkil" olarak ifade edilmektedir. Her H'nin bir halo grubu ile yer değiştirdiği bir alkenil grup, bir "perhaloalkenil" olarak ifade edilmektedir. Her H'nin bir halo grubu ile yer değiştirdiği bir alkinil grup, bir "perhaloalkinil" olarak ifade edilmektedir. Tercih edilen bir perhaloalkil grup trifloroalkildir (-CF₃). Benzer şekilde "perhaloalkoksi", alkoksi grubun alkil kısmını tamamlayan hidrokarbonda her H'nin 15 yerini bir halojenin aldığı bir alkoksi grubunu ifade etmektedir. Bir perhaloalkoksi grubunun bir örneği, triflorometoksidir (-OCF₃).

- Açıklanan yöntemlerde, burada tarif edilen bileşiklerin geometrik izomerleri (*cis/trans* veya *E/Z* izomerleri), totomerleri, tuzları, N-oksitleri ve solvatları dahil olmak üzere tüm 20 stereoizomerler kullanılabilmektedir. Bu açıklama, ayrıca bu tür bileşiklerin yapılmasına yönelik yöntemlerini sağlamaktadır.

Bileşikler

- 25 Bazı yapılarda, burada açıklanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (Ia) veya (Ib)'nin kapsamı dahilindedir:



burada:

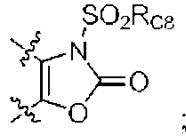
- 30 **A** aşağıdakilerden biridir:

i. aril veya heteroaril olup bunlar**ın** biri sadece bir halkaya sahiptir ve halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkilmetil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -**NR10R11**, ve -CON**R10R11**'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2 veya 3 ikame ile ikame edilmektedirler; veya

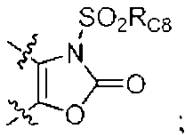
ii. aril veya heteroaril olup bunlar**ın** her biri birden fazla halkaya sahiptir ve isteğe bağlı olarak halojen, CN, CF₃, OH, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, C3-C6 sikloalkil-metil, -(CH₂)_mCF₃, =O, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -OBn, -CO₂H, -CO₂-Alkil, -**NR10R11**, ve -CON**R10R11**'den oluşan gruptan seçilmiş 1, 2 veya 3 ikame ile ikame edilmektedirler;

Her bir **R_{C4}**, **R_{C5}**, ve **R_{C6}**, bağlanarak olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CON**R10R11**, veya -NHCONH₂'dir;

veya aşağıdaki parçayı oluşturmak için **R_{C7}** ile birlikte alınmaktadır



R_{C7} hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, -(CR_{9a}R_{9b})_m**NR10R11**, -CO₂-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-Alkil, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂**R_{C8}**'dir; veya **R_{C4}**, **R_{C5}** veya **R_{C6}**'dan biri ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer

veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

R_{C8}: lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

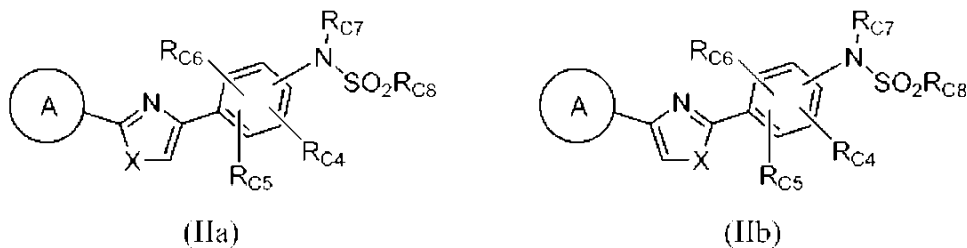
Her bir **R_{9a}** ve **R_{9b}**, mevcut oldukları yerlerde, bağlanmış olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

R10 ve R11 bağlanmış olarak hidrojen, -SO₂**R_{C8}**, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları N ile birlikte almaktadırlar ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, 1λ⁶,2-tiyazolidin-1,1-dion, 1,2λ⁶,3-oksatiyazolidin-2,2-dion, veya 1λ⁶,2,5-tiyadiazolidin-1,1-dion oluşturmaktadırlar;

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir; ve

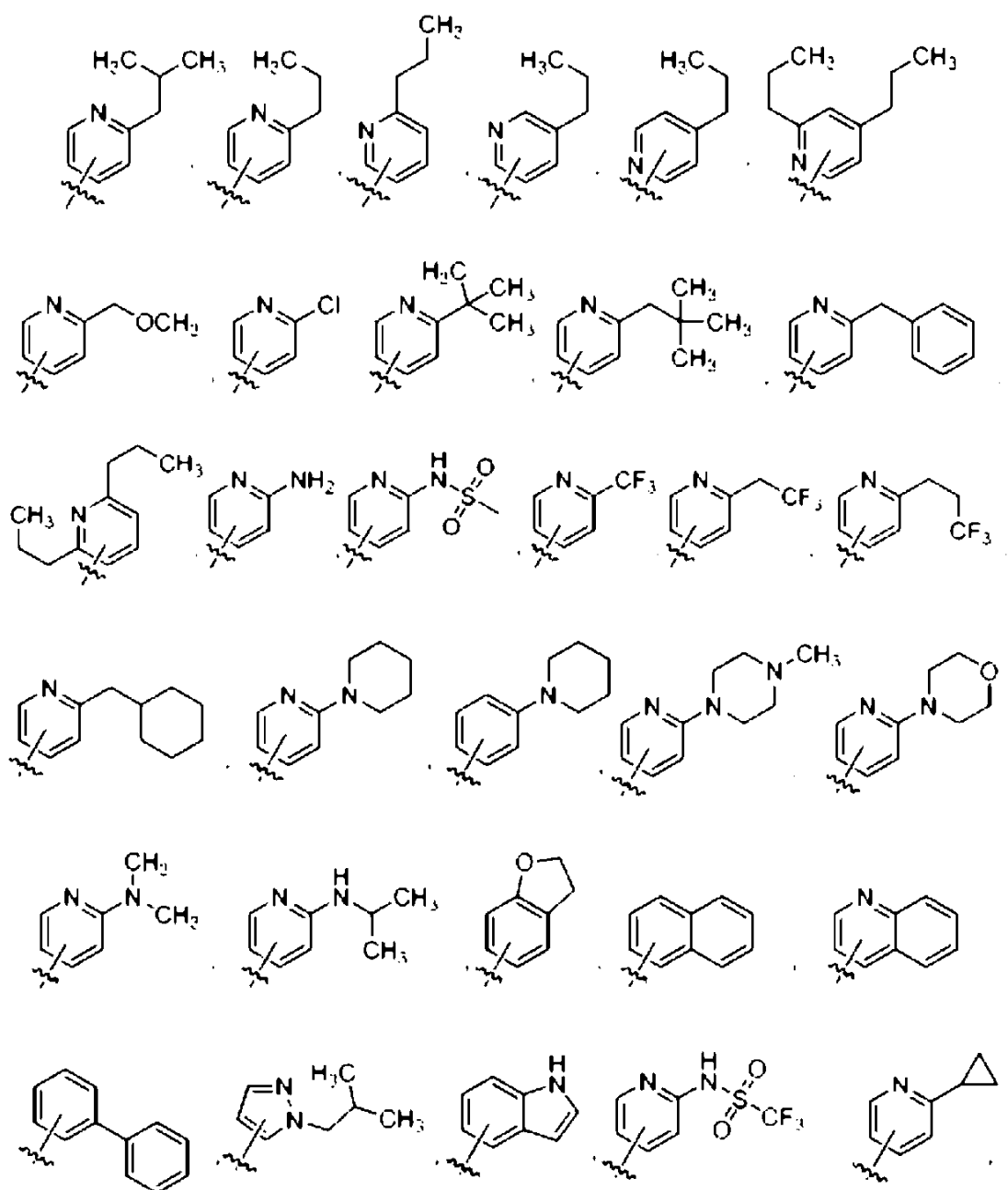
Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür.

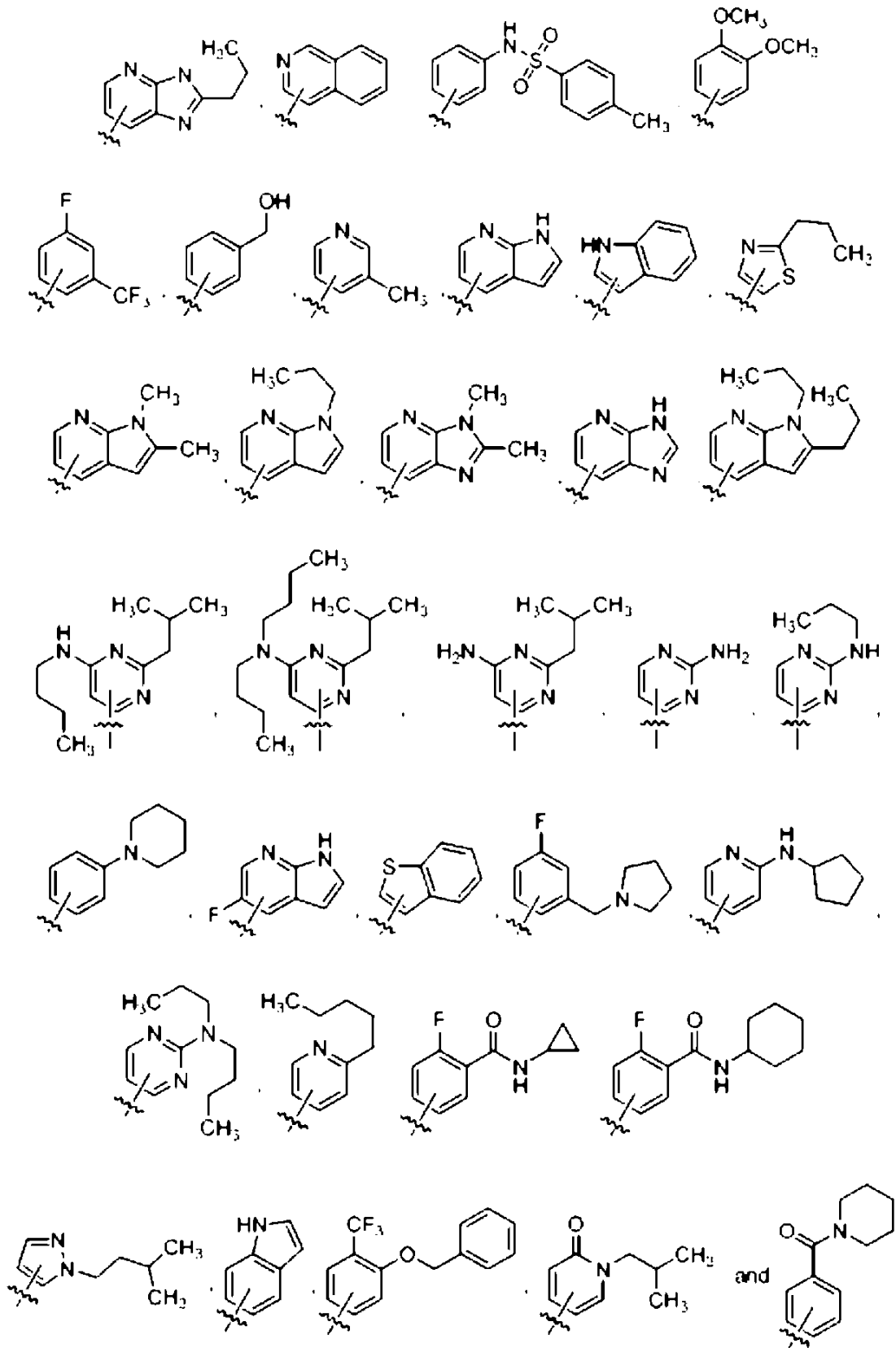
Bazı yapılandırılmalarda, burada açılanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (IIa) veya (IIb)'nin kapsamı dahilindedir:



burada:

A aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

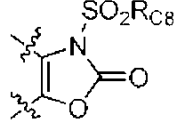




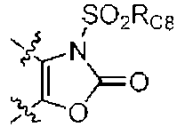
burada X'e sahip olan halka, halka A'da müsait olan herhangi bir konumda halka A'ya bağlanmıştır

Her bir **R_{C4}**, **R_{C5}**, ve **R_{C6}**, bağış olarak hidrojen, halojen, CN, CF₃, OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, -CO₂H, -CONR¹⁰R¹¹, veya -NHCONH₂'dir;

5 veya **R_{C7}** ile alarak parça oluşturulmaktadır



R_{C7} hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mNR¹⁰R¹¹, -CO₂-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-Alkil, -(CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-Alkil, -(C=O)CH=CH₂, -SO₂R_{C8}'dir; veya **R_{C4}**, **R_{C5}** veya **R_{C6}**'dan biri ile alarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

25

Her bir **R_{9a}** ve **R_{9b}**, mevcut oldukları yerlerde, bağış olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

R¹⁰ ve **R¹¹** bağış olarak hidrojen, -SO₂R_{C8}, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir;

30

veya ekli oldukları N ile birlikte alınılmaktadırlar ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, 1λ⁶,2-tiyazolidin-1,1-dion, 1,2λ⁶,3-oksatiyazolidin-2,2-dion, veya 1λ⁶,2,5-tiyadiazolidin-1,1-dion oluşturmaktadırlar;

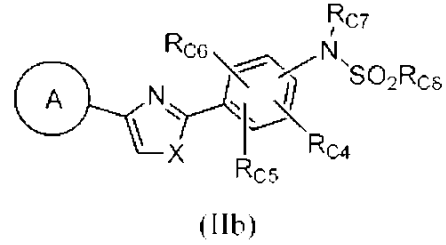
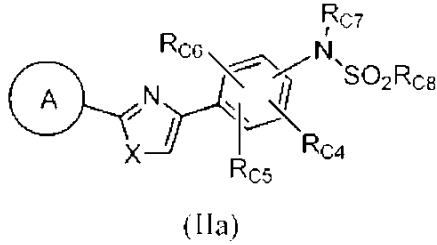
5

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya a C3-C6 sikloalkil'dir; ve

Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür.

10

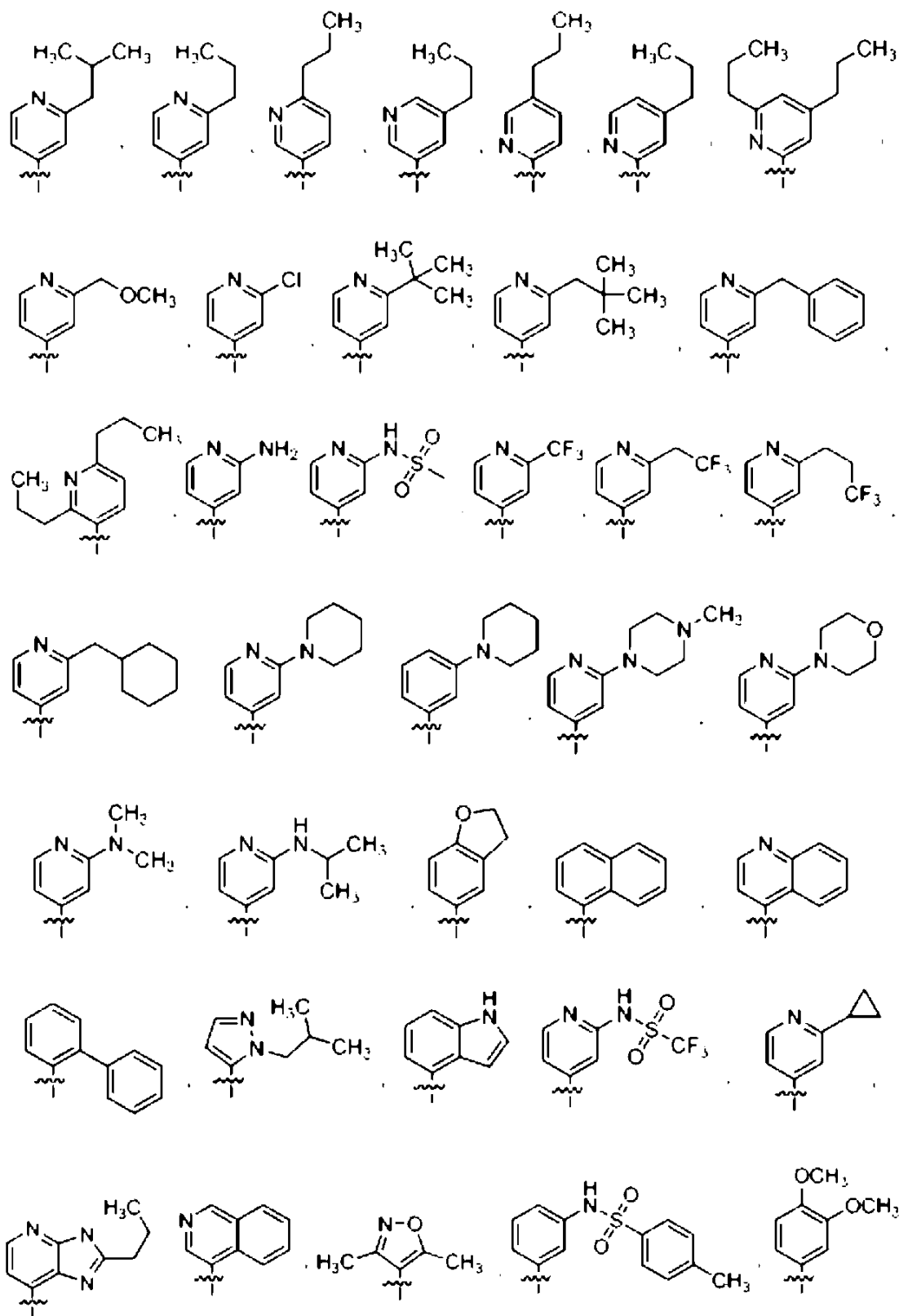
Bazı yapılandırılmalarda, burada açılanan bileşik veya bunun farmasötik olarak uygun tuzları formül (IIa) veya (IIb)'nin kapsamı dahilindedir:

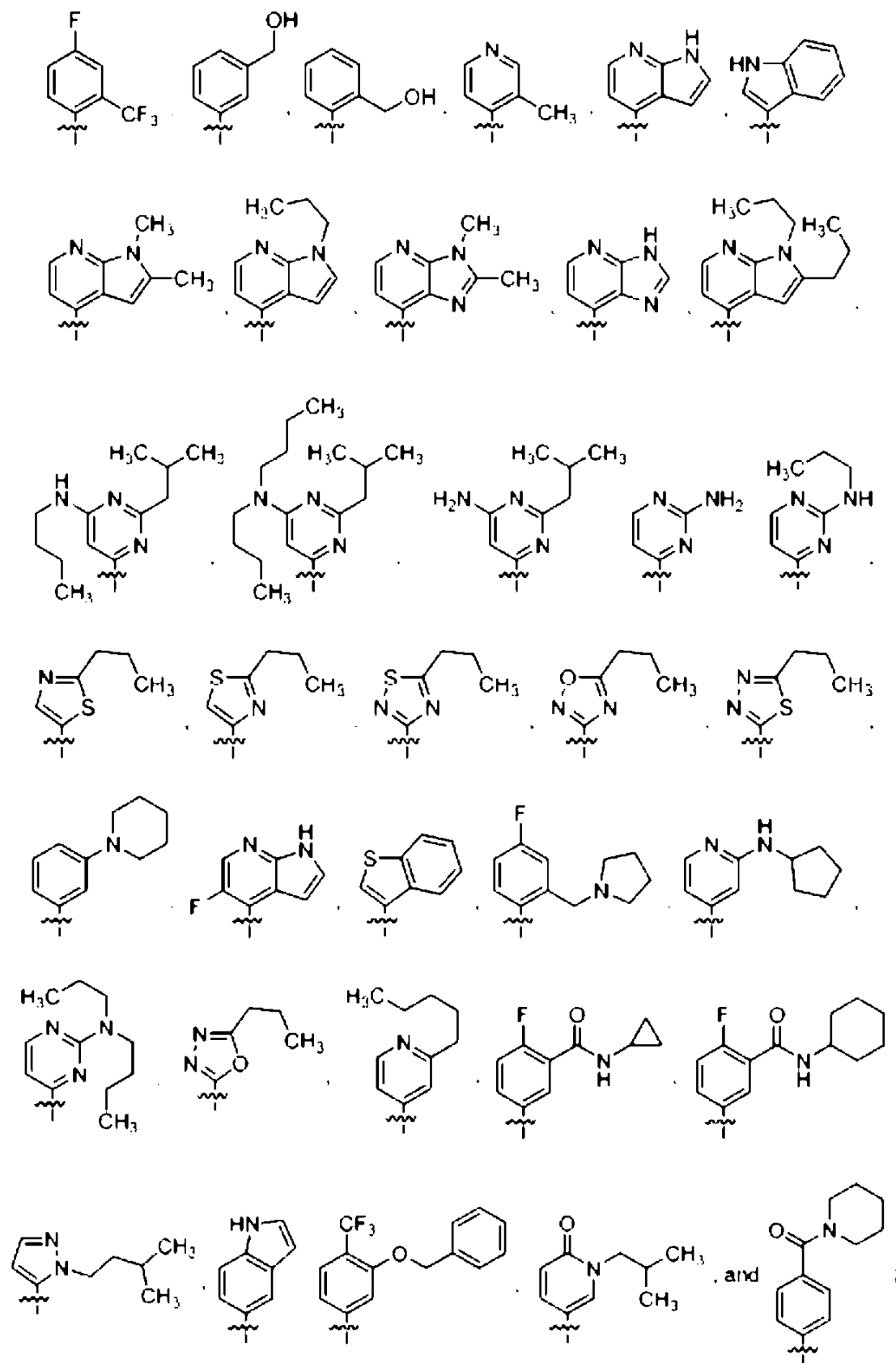


burada:

15

A aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

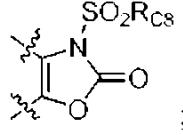




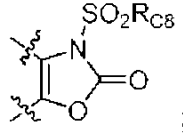
Her bir R_{C4} , R_{C5} , ve R_{C6} , bağımsız olarak hidrojen, halojen, CN, CF_3 , OH, C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C3 alkenil, C2-C3 alkinil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 sikloalkenil, C1-C3

lineer veya dallara ayrılmış alkoksi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, veya $-\text{NHCONH}_2$ 'dir;

veya $\text{R}_{\text{C}7}$ ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



- 5 $\text{R}_{\text{C}7}$ hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil- $(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{OPO}_3\text{Na}_2$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O-Alkil}$, $-(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_m\text{O}(\text{CR}_{9a}\text{R}_{9b})_n\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-Alkil}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{C}8}$; veya $\text{R}_{\text{C}4}$, $\text{R}_{\text{C}5}$ veya $\text{R}_{\text{C}6}$ 'dan biri ile alınıarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



10

$\text{R}_{\text{C}8}$ lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

15

$\text{R}_{\text{C}8}$ lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir;

20

Her bir R_{9a} ve R_{9b} , mevcut oldukları yerlerde, bağımsız olarak hidrojen veya C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir;

25

R^{10} ve R^{11} bağımsız olarak hidrojen, $-\text{SO}_2\text{R}_{\text{C}8}$, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil, C3-C6 sikloalkil, veya C3-C6 sikloalkenil'dir; veya ekli oldukları N ile birlikte alınmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl, pirrolidinon, piperidinon, oksazolidinon, oksazinanon, imidazolidinon, tetrahidropirimidin-2(1H)-on, $1\lambda^6,2$ -tiyazolidin-1,1-dion, $1,2\lambda^6,3$ -oksatiyazolidin-2,2-dion, veya $1\lambda^6,2,5$ -tiyadiazolidin-

30

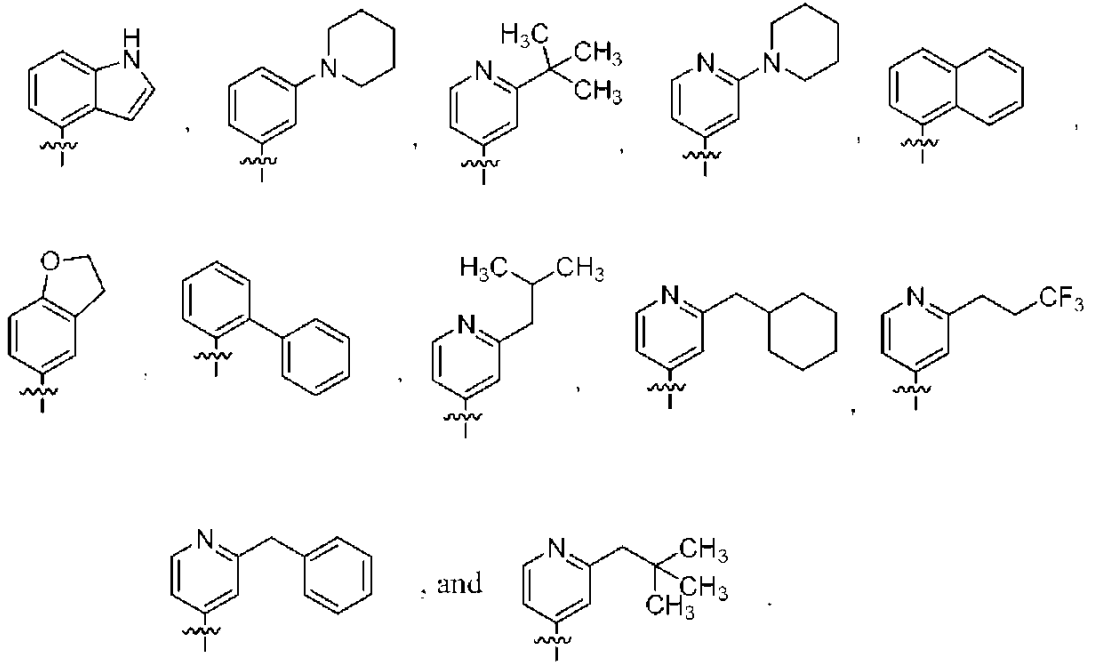
1,1-dion oluşturmaktadır;

X S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B** burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya a C3-C6 sikloalkil'dir; ve

5

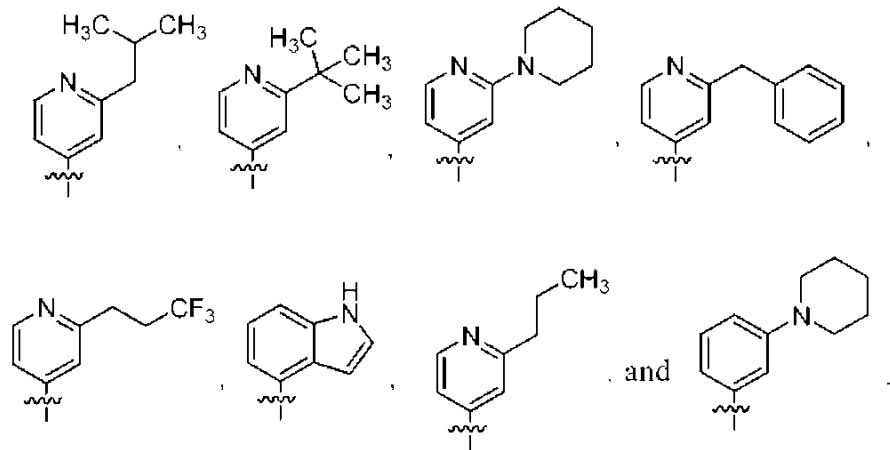
Her bir **m** ve **n** 1, 2 veya 3'tür.

Formül (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır



10

Formül (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiş bir parçadır

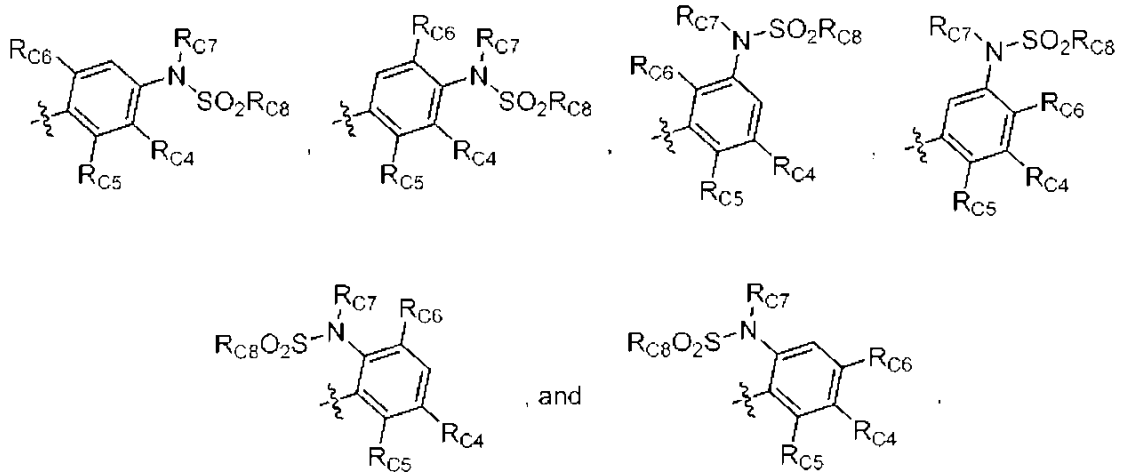


15

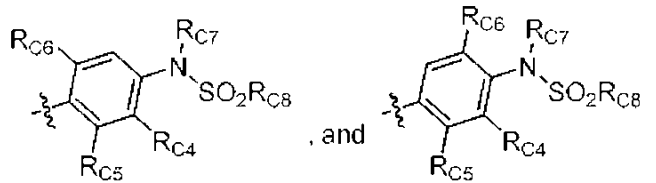
Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, X, S'dir. Bazı varyasyonlarda, X

O'da Bazı varyasyonlarda, X NR_B 'dir ve burada R_B hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, X NR_B 'dir ve burada R_B lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil'dir. Bu varyasyonlarda, R_B lineer C1-C6 alkil olup metil, etil, n-propil, n-bütil, n-pentil veya n-hekzil'den seçilir. Belirli varyasyonlarda, R_B metil'dir. Bazı varyasyonlarda, R_B dallara ayrılmış C1-C6 alkil olup izo-propil, izo-pentil, ve tert-bütil'den seçilmiştir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , ve $-\text{NR}_{C7}\text{SO}_2\text{R}_{C8}$ grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır

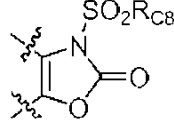


10 Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin belirli varyasyonlarında R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , ve $-\text{NR}_{C7}\text{SO}_2\text{R}_{C8}$ grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası halojen'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası CN'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası CF_3 'tür. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'dan bir veya daha fazlası C1-C3 lineer veya dallara ayrılmış alkildir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'dan bir veya daha fazlası C2-C3 alkenil'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'dan bir veya daha fazlası C2-C3 alkinil'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'dan bir veya daha fazlası C3-C6 sikloalkil'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası C3-C6 sikloalkenil. Bazı varyasyonlarda, R_{C4} , R_{C5} ve R_{C6} 'nın biri veya birden fazlası C1-C3 lineer

veya dallara ayrılmış alkoksi. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası -CON(CH₃)₂. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası -CO₂H. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası -CONH₂. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası -NHCONH₂'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası -CONHCH₃'tür. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin biri veya birden fazlası **R_{C7}** ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır

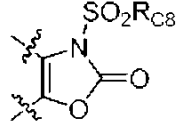


Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan ikisi hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, her bir **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}** hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan bir veya birden fazlası metoksi'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan bir veya birden fazlası OH'dir.

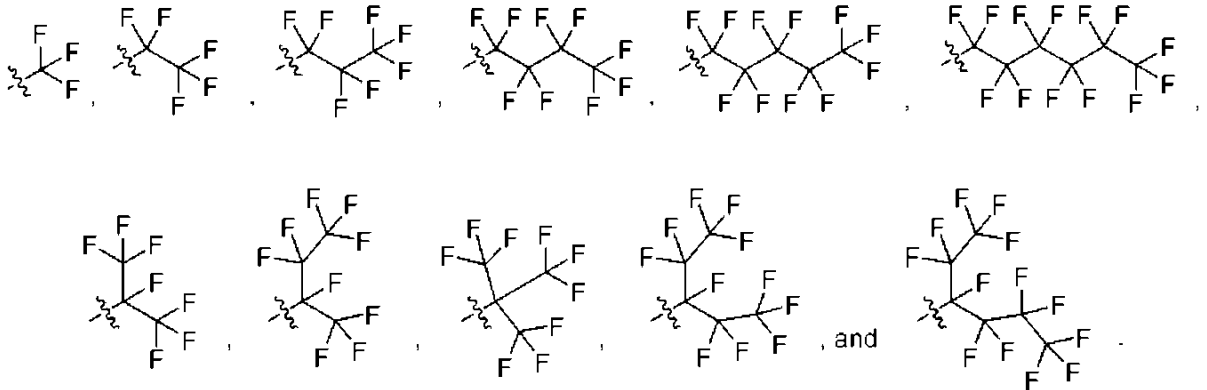
Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri halojen. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}** halojen'dir. Bazı varyasyonlarda her bir **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}** halojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}** hidrojen'dir ve geri kalan iki **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}** halojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan ikisi hidrojen'dir geri kalan **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri halojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'nin her biri halojen'dir. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri floro, kloro veya bromo'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan ikisi floro, kloro veya bromo'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri kloro'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri kloro'dur ve **R_{C4}, R_{C5} ve R_{C6}**'dan biri bromo'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}** kloro'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C5}** kloro'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C4}** bromo'dur. Bazı yapılandırılmalarda, **R_{C5}** bromo'dur.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, **R_{C7}** hidrojen'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış hidroksialkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mNR₁₀R₁₁'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** -CO₂-Alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mO-Alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mOPO₃Na₂'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO-Alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mO(C=O)-Alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C7}** - (CR_{9a}R_{9b})_mO(CR_{9a}R_{9b})_nO(C=O)-

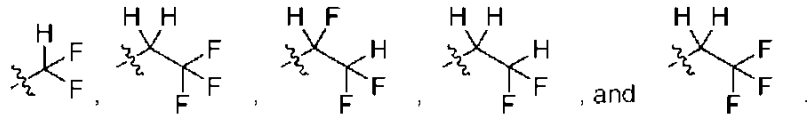
Alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, $R_{C7} = (C=O)CH=CH_2$ 'dir. Bazı varyasyonlarda, $R_{C7} = SO_2R_{C8}$ 'dir. Bazı varyasyonlarda, R_{C7} ise R_{C4} , R_{C5} veya R_{C6} 'dan biri ile alınarak aşağıdaki parça oluşturulmaktadır



- 5 Tüm yapılandırmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil'dir. Bazı yapılandırmalarda, C1-C6 perhaloalkil C1-C6 perfloroalkil'dir. Bazı yapılandırmalarda, C1-C6 perfloroalkil aşağıdakilerden seçilmiştir:



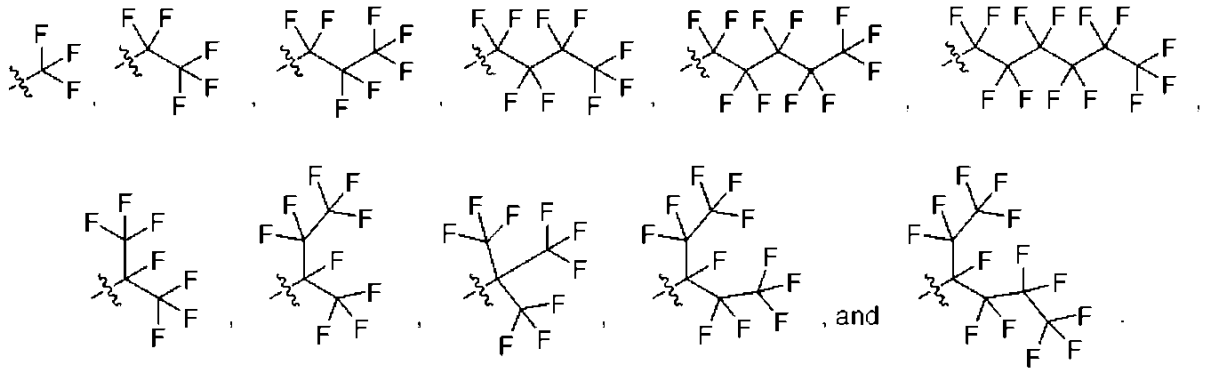
- 15 Tercih edilen yapılandırmalarda, C1-C6 perfloroalkil $-CF_3$ 'tür. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil olup bu en azından iki halojen atoma sahiptir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} aşağıdakilerden seçilmiştir:



- 20 Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil'dir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil'dir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil'dir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil'dir. Bazı yapılandırmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip

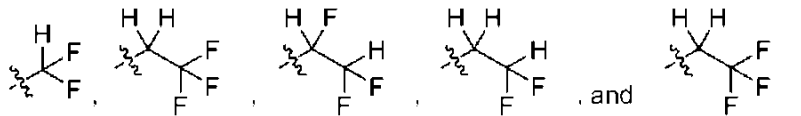
lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir.

Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil, lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil, en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil, veya en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 perhaloalkil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, C1-C6 perhaloalkil C1-C6 perfloroalkil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, C1-C6 perfloroalkil aşağıdakilerden seçilmiştir:



10

Tercih edilen yapılandırılmalarda, C1-C6 perfloroalkil $-CF_3$ 'tür. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil olup en azından iki halojen atoma sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} aşağıdakilerden seçilmiştir:



15 Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkenil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 perhaloalkinil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C1-C6 alkil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkenil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{C8} en azından bir halojen atoma sahip lineer veya dallara ayrılmış C2-C6 alkinil'dir.

20

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, her iki R_{9a} ve R_{9b} hidrojen'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{9a} hidrojen, ve R_{9b} C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, her iki R_{9a} ve R_{9b} C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Bazı yapılandırılmalarda, R_{9a} hidrojen, ve R_{9b} metil'dir.

25

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin baz varyasyonlarında, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi hidrojen'dir. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi -SO₂**R_{C8}**'dir. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi C2-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkenil'dir. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi C3-C6 sikloalkil'dir. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11**'den biri veya her ikisi C3-C6 sikloalkenil'dir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin baz varyasyonlarında, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece C3-C6 heterosikl oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece pirrolidin-2-on veya pirrolidin-3-on oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece piperidin-2-on oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece piperidin-3-on oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece piperidin-4-on oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece oksazolidinon oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece oksazinanon oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece imidazolidinon oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece tetrahidropirimidin-2(1H)-on oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece 1λ⁶,2-tiyazolidin-1,1-dion oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece 1,2λ⁶,3-oksatiyazolidin-2,2-dion oluşturmaktadır. Baz varyasyonlarda, **R10** ve **R11** ekli oldukları ile birlikte alınılmaktadır ve böylece 1λ⁶,2,5-tiyadiazolidin-1,1 -dion oluşturmaktadır.

Baz varyasyonlarda, bileşik formül (Ia) veya (IIa)'ya aittir, burada **X** S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir. Baz varyasyonlarda, **X** S'dir. Baz varyasyonlarda, **X** O'dır. Baz varyasyonlarda, **X** **NR_B**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya C3-C6 sikloalkil'dir. Baz varyasyonlarda, **X** **NR_B**'dir ve burada **R_B** C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Baz varyasyonlarda, **X** **NR_B**'dir ve burada **R_B** C3-C6 sikloalkil'dir.

Baz varyasyonlarda, bileşik formül (Ib) veya (IIb)'ye aittir, burada **X** S, O'dan seçilmiş bir heteroatomdur; veya **NR_B**'dir ve burada **R_B** hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil,

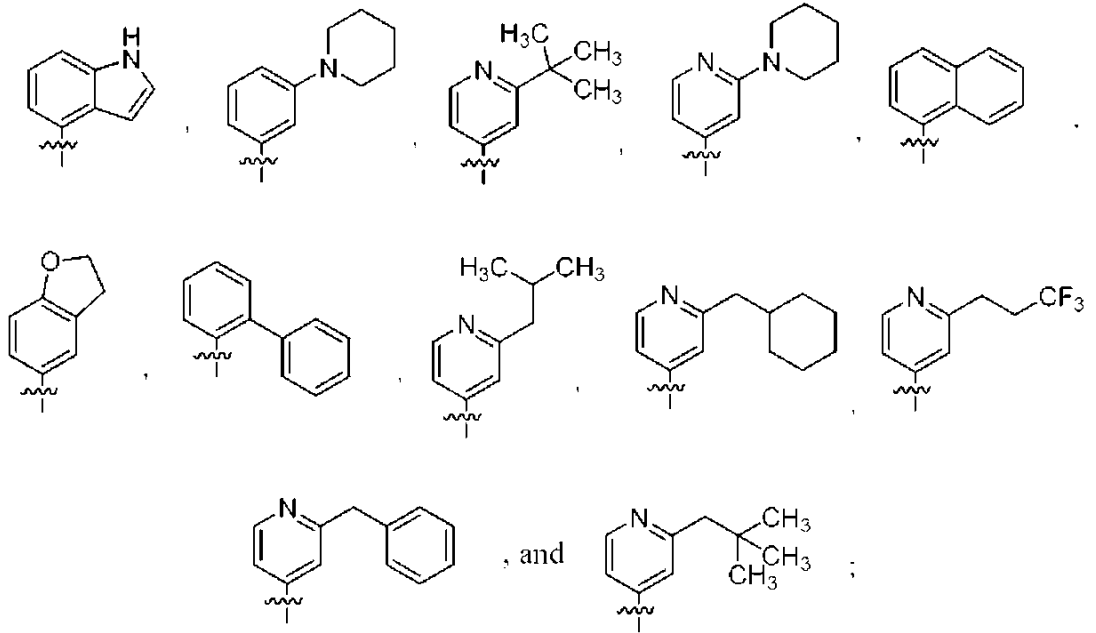
veya C3-C6 sikloalkil'dir. Bazı varyasyonlarda, X S'dir. Bazı varyasyonlarda, X O'dır. Bazı varyasyonlarda, X NR_B'dir ve burada R_B hidrojen, C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil, veya a C3-C6 sikloalkil'dir. Bazı varyasyonlarda, X NR_B'dir ve burada R_B C1-C6 lineer veya dallara ayrılmış alkil'dir. Bazı varyasyonlarda, X NR_B'dir ve burada R_B C3-C6 sikloalkil'dir.

5

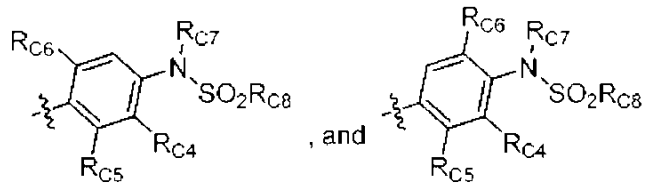
Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, hem *m* ve hem de *n* 1'dir. Bazı varyasyonlarda, *m* 1 ve *n* 2'dir. Bazı varyasyonlarda, *m* 1'dir ve *n* 3'tür. Bazı varyasyonlarda, *m* 2'dir ve *n* 1'dir. Bazı varyasyonlarda, hem *m* ve hem de *n* 2'dir. Bazı varyasyonlarda, *m* 2'dir ve *n* 3'tür. Bazı varyasyonlarda, *m* 3'tür ve *n* 1'dir. Bazı varyasyonlarda, *m* 3'tür ve *n* 2'dir. Bazı varyasyonlarda, hem *m* ve hem de *n* 3'tür.

10

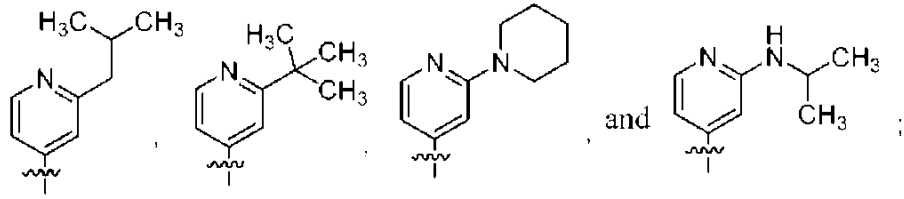
Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



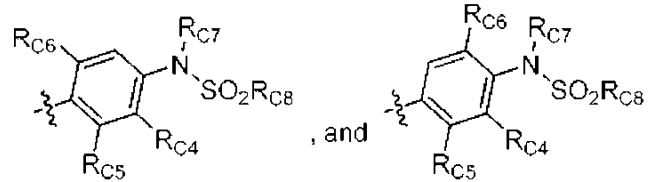
15 X S'dir ve R_{C4}, R_{C5}, R_{C6}, ve -NR_{C7}SO₂R_{C8} grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



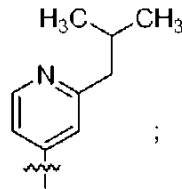
Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



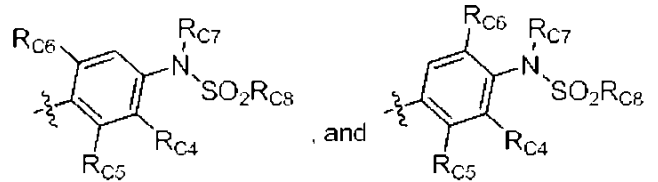
X S'dir ve R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , ve $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



5 Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bazı varyasyonlarında, A aşağıdaki gibidir:

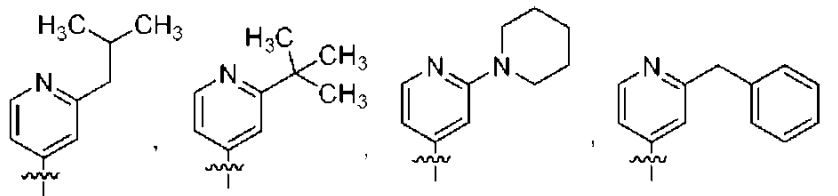


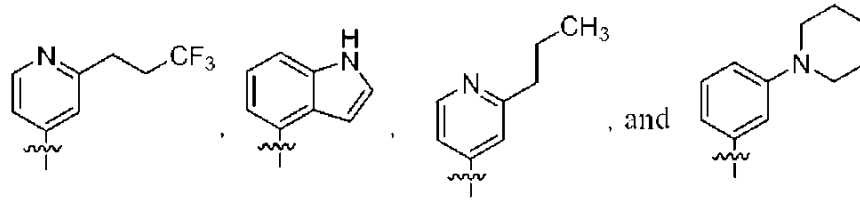
X S'dir; R_{C4} , R_{C5} , R_{C6} , ve $-NR_{C7}SO_2R_{C8}$ grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilmiştir:



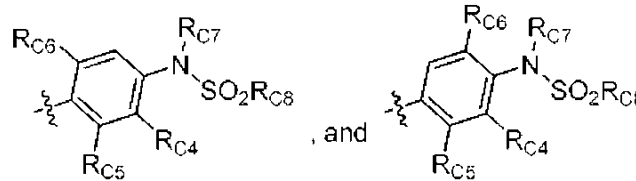
10 burada R_{C4} , R_{C5} , ve R_{C6} hidrojen veya halojen'dir; R_{C7} hidrojen'dir; ve R_{C8} perfloroalkil'dir. Bazı varyasyonlarda R_{C8} -CF₃'tür.

Bazı varyasyonlarda, bileşik Formül (Ia) dahilinde olup, burada A aşağıdakilerden seçilen bir parçadır

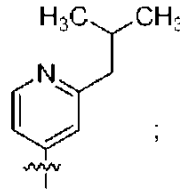




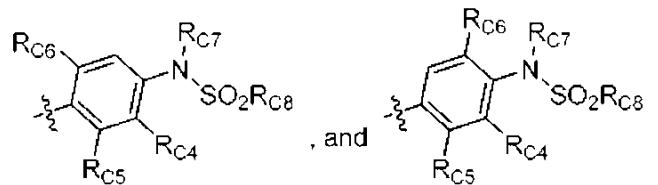
X S'dir ve **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}**, ve **-NR_{C7}SO₂R_{C8}** grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilen bir parçadır



5 Belirli varyasyonlarda, bileşik Formül (Ia) dahilinde olup, burada A



X S'dir; **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}**, ve **-NR_{C7}SO₂R_{C8}** grupları içeren fenil halkası aşağıdakilerden seçilmiştir:



10 burada **R_{C4}**, **R_{C5}**, ve **R_{C6}** hidrojen veya halojen'dir; **R_{C7}** hidrojen ve **R_{C8}** ise perfloroalkil'dir. Bazı varyasyonlarda, **R_{C8}**-CF₃'tür.

A, **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}**, **R_{C7}**, **R_{C8}**, **R_{C8'}**, **R_{9a}**, **R_{9b}**, **R₁₀**, **R₁₁**, **X**, **m**, ve **n**'nin, mevcut oldukları yerlerdeki, her bir varyasyonu formül (Ia) ve (Ib) için açıklanan şekilde, A, **R_{C4}**, **R_{C5}**, **R_{C6}**, **R_{C7}**, **R_{C8}**, **R_{C8'}**, **R_{9a}**, **R_{9b}**, **R₁₀**, **R₁₁**, **X**, **m**, ve **n**'nin her bir varyasyonu ile, sanki her bir kombinasyon açıklanmış gibi, birleştirilebilir.

Bazı yapı ve malzemelerde, bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiştir:

20 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;

- N-(3-kloro-4-(2-(1-isobütil-1H-pirazol-5-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(1,2-dimetil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
5 triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(1-propil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
10 N-(3-kloro-4-(2-(3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(4-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(1,2-dipropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
15 triflorometansülfonamid;
N-(4-(2-(6-(bütilamino)-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(6-(dibütilamino)-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
20 N-(4-(2-(6-amino-2-isobütilpirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(4-(2-(2-aminopirimidin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(2-(propilamino)pirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
25 N-(3-kloro-4-(2-(2-(dibütilamino)pirimidin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2'-propil-2,4'-bitiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-tiyadiazol-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
30 N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,2,4-oksadiazol-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2'-propil-2,5'-bitiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
triflorometansülfonamid;
35 N-(3-kloro-4-(2-(5-propil-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-

triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(1-isobütil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

5 N-(3-kloro-4-(2-(4-floro-3-isobütilfenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3,5-dikloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-(triflorometil)fenil)metansülfonamid;

10 N-(2-siklopropil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metilfenil)metansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-isopropilfenil)metansülfonamid;

N-(2-etinil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

15 N-(2-bromo-3-etinil-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-6-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-6-metilfenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

20 N-(4-(4-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

25 N-(2-bromo-3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-5-kloro-4-(1-metil-2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

30 N-(4-(4-(2-tert-bütilpiridin-4-il)oksazol-2-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)oksazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-(dimetilammo)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(triflorometilsülfonil)acrylamid;

35 N-(3-kloro-4-(2-(2-(metilsülfonamido)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-

triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;

5 1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-hidroksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)metansülfonamid;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

10 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-(triflorometil)fenil)metansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

6-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-(triflorometilsülfonil)benzo[d]oksazol-2(3H)-on;

N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,2,2,2-pentafloroetanesülfonamid;

15 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)metansülfonamid;

1,1,1-trifloro-N-{2-metoksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}metansülfonamid;

20 N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-2-metoksifenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-{4-[2-(2-benzilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-{3-kloro-4-[2-(2-metansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

25 1,1,1-trifloro-N-{2-hidroksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}metansülfonamid;

N-(3-kloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

30 N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-{3-kloro-4-[2-(2-triflorometansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(4-(piperidin-1-karbonil)fenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

35

- N-(3-kloro-4-{2-[1-(3-metilbütül)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{4-[5-(2-tert-bütülpiridin-4-il)tiyofen-3-il]-3-klorofenil}metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-{3-kloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-{2-[3-(benziloksi)-4-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 10 N-{3-kloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(isokuinolin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(dimetil-1,2-oksazol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 N-{3-[4-(2-kloro-4-triflorometansülfonamidofenil)-1,3-tiyazol-2-il]fenil}-4-metilbenzen-1-sülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(3,4-dimetoksifenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 20 N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[3-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-(3-kloro-4-{2-[2-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 N-{3-kloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-[3-kloro-4-(2-{1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35 N-[3-kloro-4-(2-{5-floro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-

triflorometansülfonamid;

N-{4-[2-(1-benzotiyofen-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

5 N-(3-kloro-4-{2-[2-(siklopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(3-kloro-4-(2-(kuinolin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

10 N-(3-kloro-4-(2-(2-kloropiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

15 N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksietil)metansülfonamid;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksopirrolidin-1-il)etil)metansülfonamid;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksooksazolidin-3-il)etil)metansülfonamid;

20 N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-oksoimidazolidin-1-il)etil)metansülfonamid;

N-(2-bromo-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

25 2-(N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)etil asetat;

(2-(N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)etoksi)metil asetat;

N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-N-(2-{[4-(3-klorofenil)-2-okso-1,3,2X⁵-dioksa-fosfinan-2-il]oksi}etil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;

30 (N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometilsülfonamido)metil asetat;

N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(metoksimetil)metansülfonamid;

35 N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-N-({[4-(3-klorofenil)-2-

- okso-1,3,2X⁵-dioksa-fosfinan-2-il]oksi}metil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 metil 4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil(triflorometilsülfonil)karbamat;
 sodyum (N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometilsülfonamido)metil fosfat;
- 5 1-(N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometilsülfonamido)etil isobutirat;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(2-
 oksooksazolidin-3-il)etil)metansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-
 10 hidroksietil)metansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-(pirrolidin-1-
 il)etil)metansul-fonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-1,1,1-
 triflorometansul-fonamid;
- 15 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1,1,1-
 triflorometansul-fonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(3-floro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
- 20 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-(2-
 hidroksietil)metansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-trifloro-N-
 metilmetansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- 25 N-(2-bromo-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-metil-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid 1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-(metoksimetil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
- 30 N-(4-(2-(4,6-dipropilpiridin-2-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(4-propilpiridin-2-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 N-(4-(2-(2,6-dipropilpiridin-3-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-metoksifenil)metansülfonamid;
- 35 N-(3-kloro-4-(2-(2-((triflorometilsülfonil)metil)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1

triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 5 triflorometansülfonamid;
 5-(4-(2-kloro-4-(triflorometilsülfonamido)fenil)tiyazol-2-il)-N-siklopropil-2-florobenzamid;
 5-(4-(2-kloro-4-(triflorometilsülfonamido)fenil)tiyazol-2-il)-N-sikloheksil-2-florobenzamid;
 N-(4-(2-(1H-indol-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(3-(piperidin-1-il)fenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 10 N-(3-kloro-4-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(2-bromo-4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-(2-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 15 triflorometansülfonamid;
 N-(2-bromo-5-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1,1,1-
 triflorometansülfonamid; ve
 N-(2-bromo-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid.

20 Bazı yapıları ve formüllerinde, bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiştir:

1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(1-isobütil-1H-pirazol-5-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 25 N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-
 il}fenil)metansülfonamid;
 30 1,1,1-trifloro-N-{2-metoksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-
 il]fenil}metansülfonamid;
 N-{4-[2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-2-metoksifenil}-1,1,1-
 triflorometansülfonamid;
 N-{4-[2-(2-benzilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
 35 N-{4-[2-(2-aminopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

- N-{3-kloro-4-[2-(2-metansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 1,1,1-trifloro-N-{2-hidroksi-4-[2-(2-propilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}metansülfonamid;
- 5 N-(3-kloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-{2-[2-(2,2-dimetilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 10 N-{3-kloro-4-[2-(2-triflorometansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(4-(piperidin-1-karbonil)fenil)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[1-(3-metilbütül)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 N-{4-[5-(2-tert-bütülpiridin-4-il)tiyofen-3-il]-3-klorofenil}metansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-6-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 20 N-(4-{2-[3-(benziloksi)-4-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(2-fenilfenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(isokuinolin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 25 N-{3-kloro-4-[2-(dimetil-1,2-oksazol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-[4-(2-kloro-4-triflorometansülfonamidofenil)-1,3-tiyazol-2-il]fenil}-4-metilbenzen-1-sülfonamid;
- 30 N-{3-kloro-4-[2-(3,4-dimetoksifenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35

- N-(3-kloro-4-{2-[3-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 5 N-(3-kloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-[3-kloro-4-(2-{1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 10 N-(3-kloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-[3-kloro-4-(2-{5-floro-1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{4-[2-(1-benzotiyofen-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 15 N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(siklopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid; ve
- 20 N-(3-kloro-4-(2-(kuinolin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid.

Bazı yapılarındaki malarda, bileşik aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmiştir:

- 25 N-(3-kloro-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 30 N-{4-[2-(2-benzilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- N-(3-kloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid;
- 35 N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid;

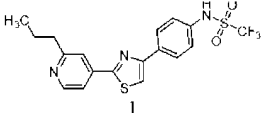
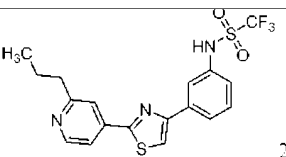
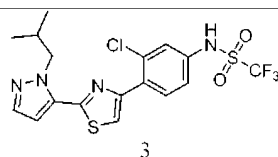
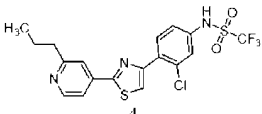
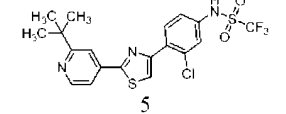
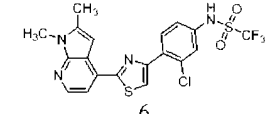
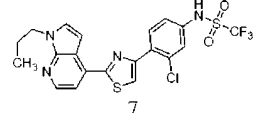
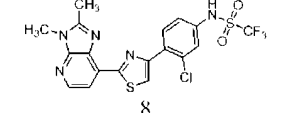
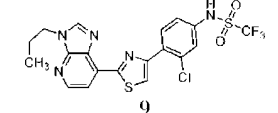
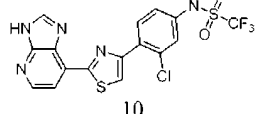
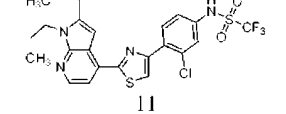
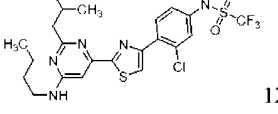
N-(3-kloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid; ve

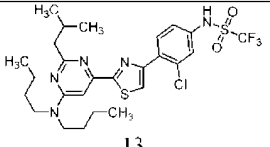
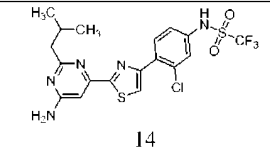
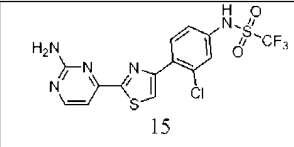
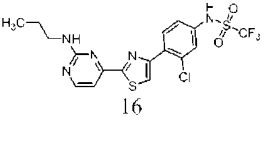
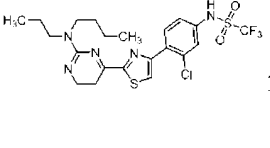
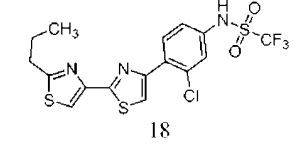
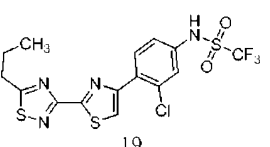
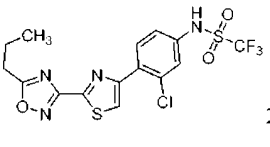
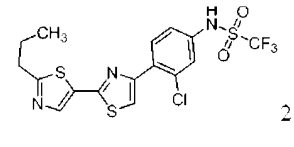
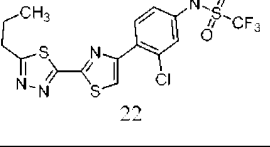
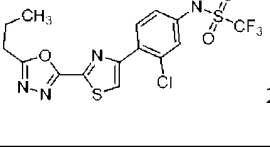
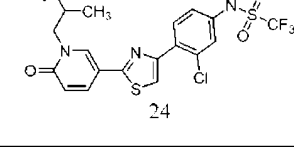
- 5 N-(3-kloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid.

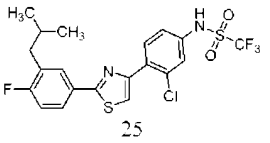
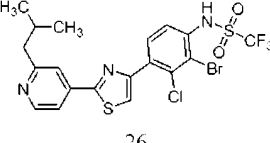
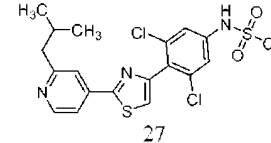
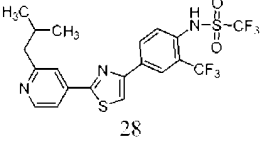
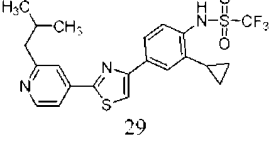
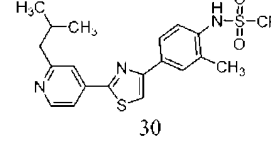
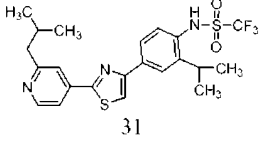
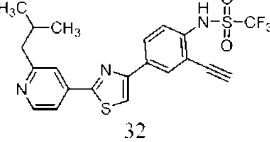
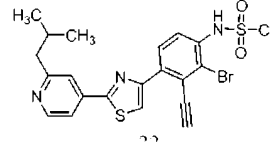
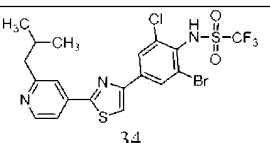
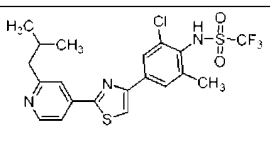
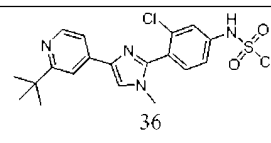
Bazı yapılandırmalarda, bileşik, bileşik #37'dir: N-(3-kloro-4-(2-(2-izobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid.

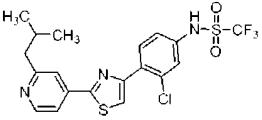
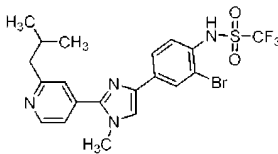
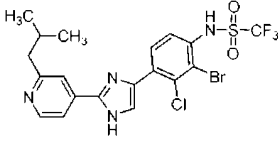
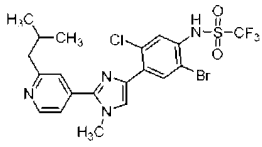
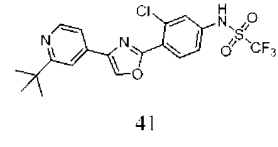
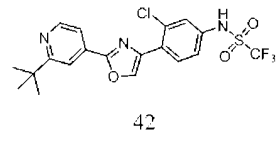
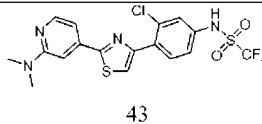
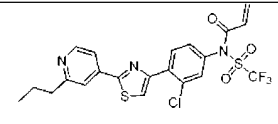
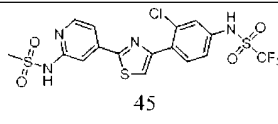
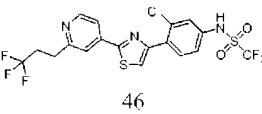
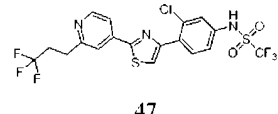
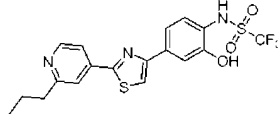
- 10 Aşağıda tarif edilen bileşikler sınırlayıcı değildir; daha ziyade, bu yapılandırmalar ve varyasyonlar, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb) kapsamındaki bileşiklerin örneklerini sağlamayı amaçlamaktadır

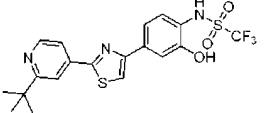
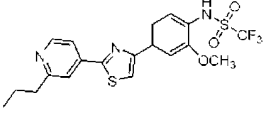
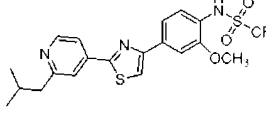
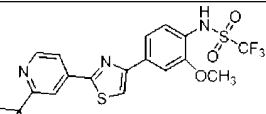
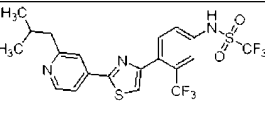
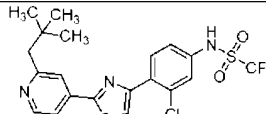
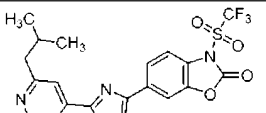
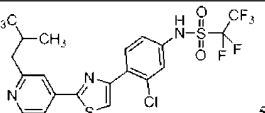
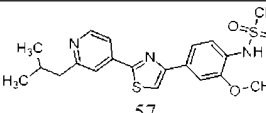
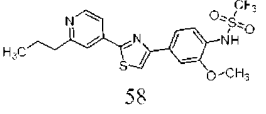
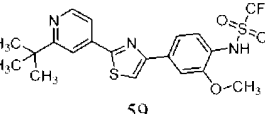
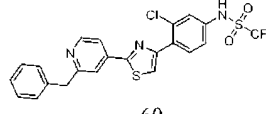
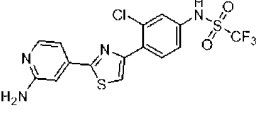
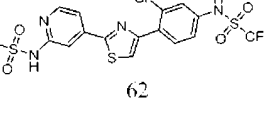
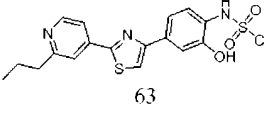
Temsili bileşikler Tablo 1'de gösterilmektedir.

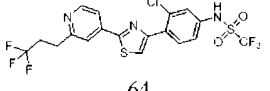
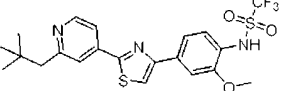
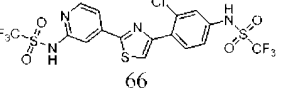
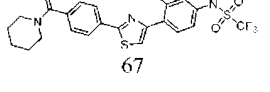
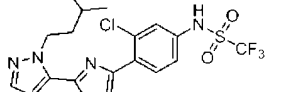
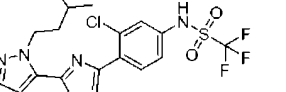
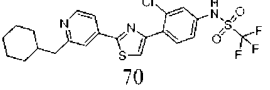
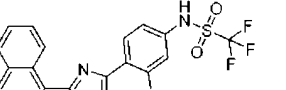
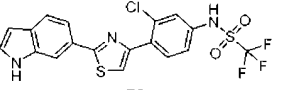
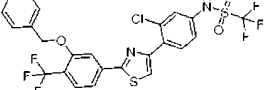
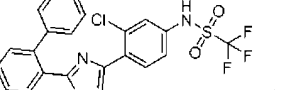
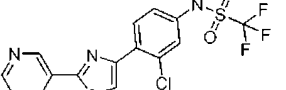
Table 1		
		
		
		
		

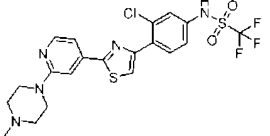
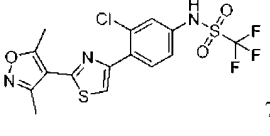
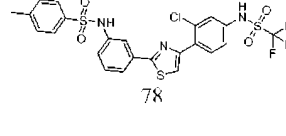
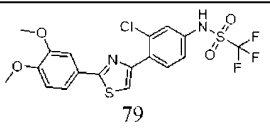
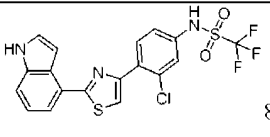
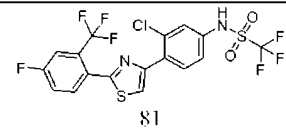
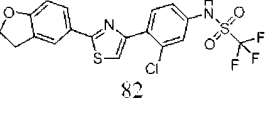
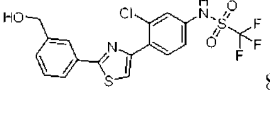
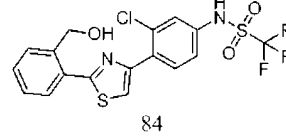
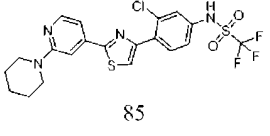
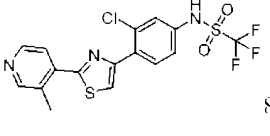
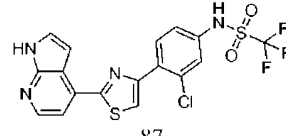
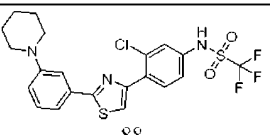
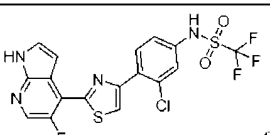
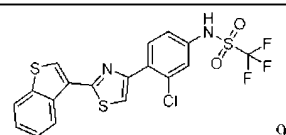
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

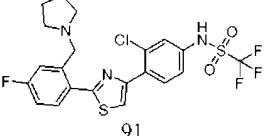
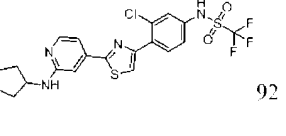
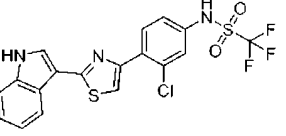
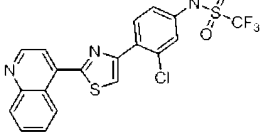
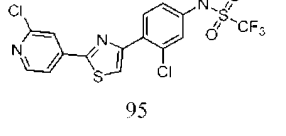
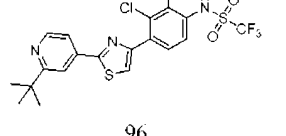
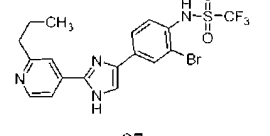
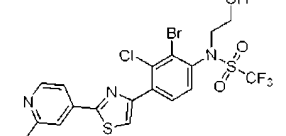
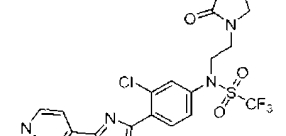
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

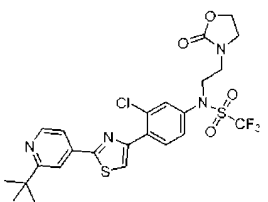
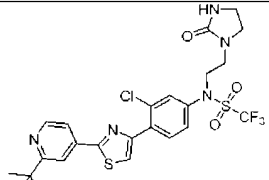
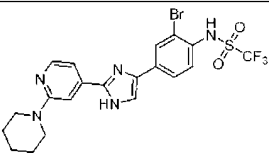
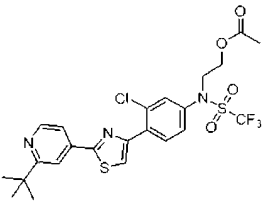
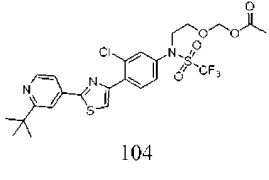
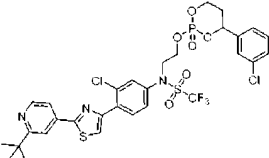
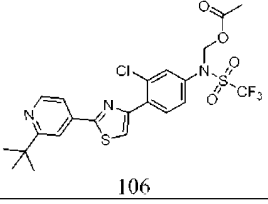
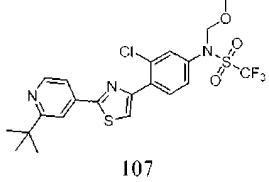
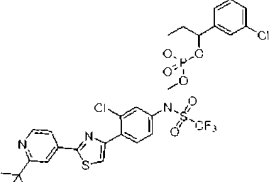
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48

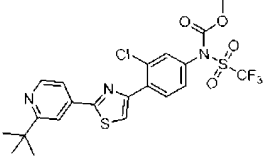
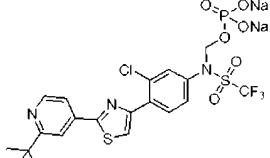
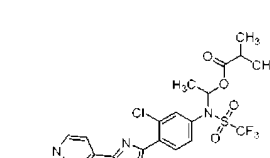
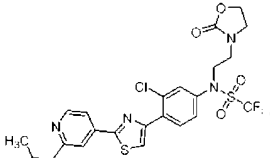
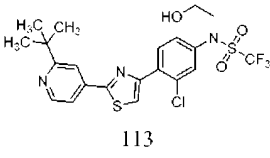
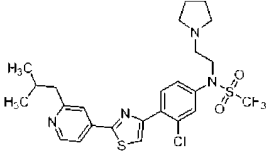
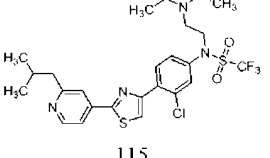
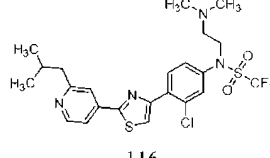
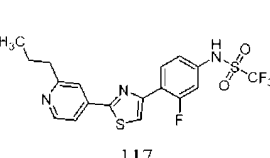
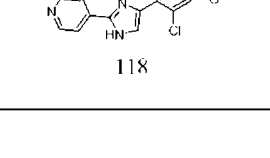
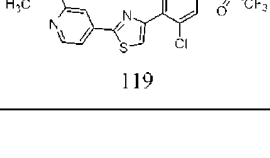
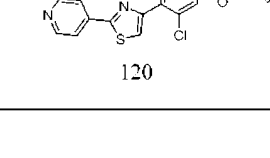
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63

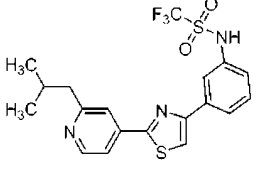
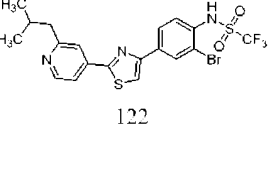
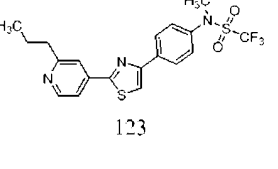
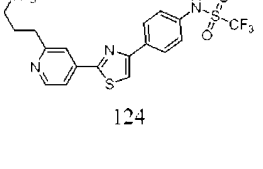
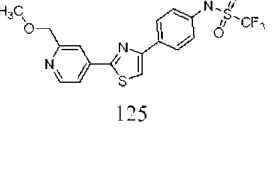
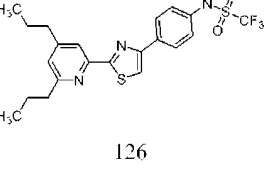
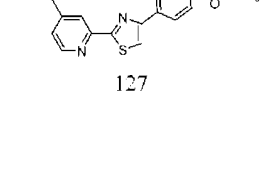
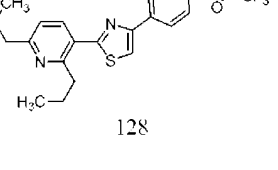
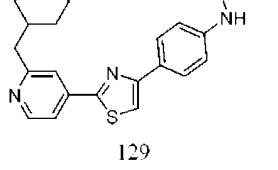
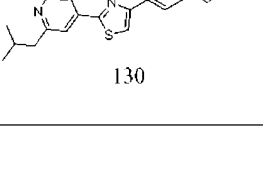
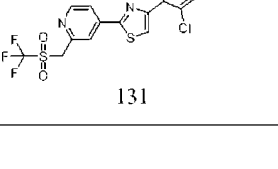
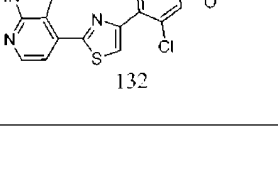
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75

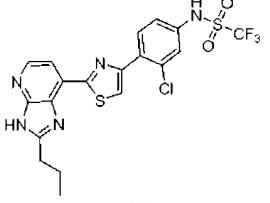
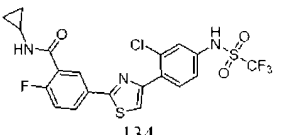
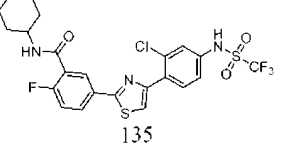
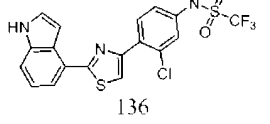
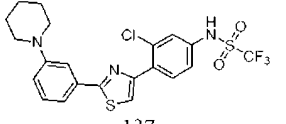
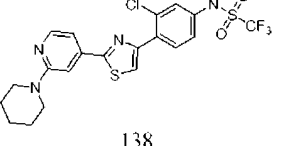
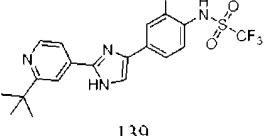
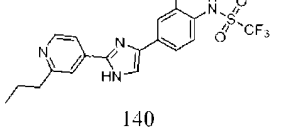
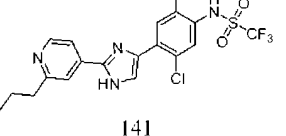
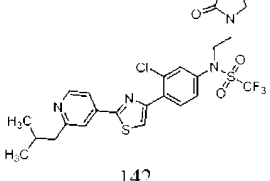
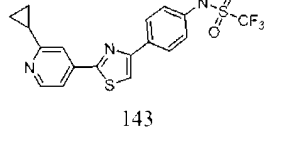
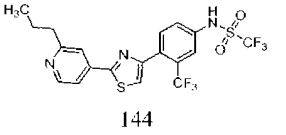
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90

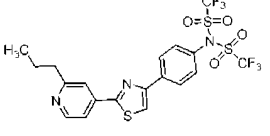
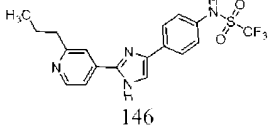
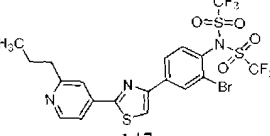
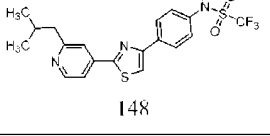
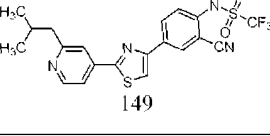
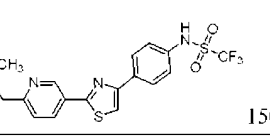
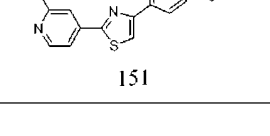
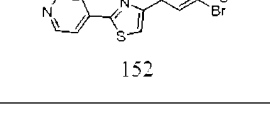
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99

 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108

 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120

 121	 122	 123
 124	 125	 126
 127	 128	 129
 130	 131	 132

 133	 134	 135
 136	 137	 138
 139	 140	 141
 142	 143	 144

 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	

Bazı yapılandırılmalarda, bileşik 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, veya 152'dir.

10 Bazı yapılandırılmalarda, bileşik 1, 2, 3, 4, 5, 37, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, veya 94'dür.

15 Ara ürünler ve son bileşikleri içeren burada ayrıntılı olarak açıklanan bileşiklerin temsili örnekleri, Tablo 1 ve buradaki başka bir yerde açıklanmaktadır. Bir yönde, bileşiklerden herhangi birinin, uygulanabilir olduğunda, bir kişiye izole edilebilen ve uygulanabilen ara bileşikler de dahil olmak üzere burada açıklanan yöntemlerde kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

20 Burada gösterilen bileşikler, tuzlar tarif edilmemiş olsa bile tuzlar halinde mevcut olabilmektedir ve burada sağlanan bileşimlerin ve yöntemlerin, burada gösterilen bileşiklerin tüm tuzları ve solvatları hatta bileşiğin tuzsuz ve solvatsı formunu da kapsadığı teknikte uzman bir kişi tarafından iyi anlaşılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, burada sağlanan bileşiklerin tuzları farmasötik olarak uygun tuzlardır.

25 Bir yapılandırılma, bileşik, Formül (Ia), (Ib), (IIa) ya da (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyon veya bunları farmasötik olarak uygun bir tuzunun farmasötik olarak uygun bir tuzudur.

30 Bazı yapılandırılmalarda, burada gösterilen belirli bileşiklerin, buradaki diğer bileşiklerin "ön ilaç" formları olduğu kabul edilmektedir. Ön ilaçlar, bir hastaya uygulandıktan sonra, *in vivo* olarak *in vivo* metabolizmaya girebilen, örneğin bileşiğin aktif formunu - 'ana' bileşiği serbest bırakmak için hidroliz olan öncü prekürsörlerdir. Ön ilaç kendisi ana ilahtan ya daha inaktiftir ya da daha az aktiftir. Ön ilaçlar biyoyararlanımı iyileştirmek veya karaciğer gibi belirli organlara seçici uygulamayı geliştirmek için tasarlanmıştır (örneğin, Erion, ve ark.

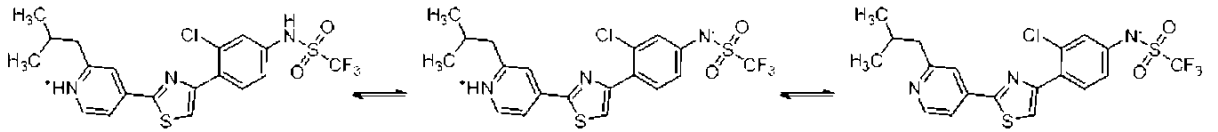
PNAS (2007) 104:39, s 15490-15495; Erion, ve ark. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2005) 312:2, s 554-560; Meyer, ve ark. Patent Yayın US 2006-0281 695A1]. Burada sağlanan örneğin bileşik no. 106 ila 111, 'ana' bileşik no. 5'in ön ilaç formları olarak kabul edilebilmektedir. Bazı yapılandırımlarda, burada sunulan bileşiklerin ön ilaç formları bulunmaktadır Uygun ön ilaç türevlerinin seçimi ve hazırlanması için geleneksel prosedürler, örneğin "Ön İlaçların Tasarımı" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; Beaumont; K. ve ark. Curr. İlaç Metab. (2003) 4, s 461-485; Mizen, L, ve ark. Pharm. Biyoteknol. (1998) 11, s 345-365'de açıklanmaktadır Ön ilaçlara ek olarak, buluş, tuzlar, esterler, amidler ve tarif edilen bileşiklerin diğer korunmuş ve türetilmiş formları sağlamaktadır

10

Yukarıda açıklandığı gibi, moleküllerin doğal pKa(lar)ı, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen tipik bir şekilde, tipik olarak UV spektrofotometri ile değerlendirilebilmektedir [bakınız örneğin, Julémont, ve ark. J. Med. Chem. (2002), 45, s. 5182-5185]. İn-siliko yöntemler tahmini bir araç olarak kullanılabilmektedir ve yazılım örneğin ACD/Labs, Molecular Discovery, ChemAxon ve diğer satıcılar tarafından piyasada satılmaktadır Hiçbir teoriye bağlı kalmaksızın, burada sağlanan bileşiklerin triflorometilsülfonamid kısmının varlığında oluşması ortaya çıkması için farzedilen beklenmeyen fizikokimyasal özelliklere ve bir bütün olarak sağlanan bileşiklerin kalan yapıları asitliği üzerinde kendi etkisine sahip olması sağlanmaktadır Burada sağlanan bileşikler örneğin triflorometilsülfonamid azot atomu; tiyazol halka azot atomu; "halka A" piridin azot, vb. atomunu içeren birçok iyonlaşabilir merkeze sahiptir.

20

Teoriyi açıklamak için bir örnek olarak, bileşik #37, aşağıdaki formlarda oluşabilmektedir:

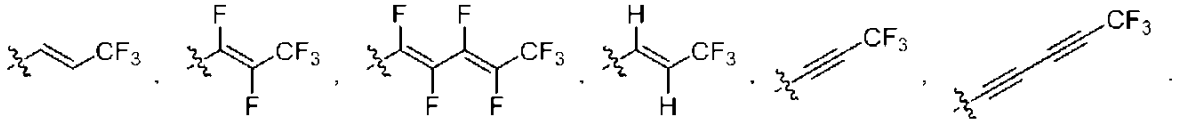


Diğer iyonize formlar düşünülebilmektedir, ancak burada sunulanlar protonlanmış bir formdur; nötr veya iç ikiz iyonik bir formdur; ve anyonik bir formdur. Hangi formun mevcut olacağı bileşiğin yerleştirildiği sulu veya fizyolojik çözeltinin pH'ına bağlıdır Bileşik #37'nin [I-Lab 2.0 (ACD/Labs, Inc.) tarafından tedarik edilen] hesaplanmış pKa değerleri 3.4 ve 5.4 değerlerini vermektedir. Bu değerler deneysel olarak potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemler ile elde edilenlere benzerdir [Pion Inc.'in izniyle] ve 3.09 ve 5.27 olarak bulunmuştur. CF₃ grubu bir CH₃ grubu ile değiştirildiğinde, hesaplanmış pKa değerleri her ikisi de daha yüksek olmak üzere 5.1 ve 7.5 olmaya başlamaktadır CF₃ grubunun daha

30

elektronegatif yapıları, bileşiğin daha yüksek oranda asidik yapıya yol açtıkları ileri sürülmektedir. Burada önerilen triflorometilsülfonamid içeren bileşiklerin hesaplanmış/ölçülmüş pKa değerlerine dayanarak, 6 ila 8'lik bir pH'ta, bu bileşiklerin, yüksek pH değerlerinde yukarıdaki dengenin daha sağa doğru uzanması ile anyonik formda baskın olarak mevcut olacağı muhtemeldir. Anyonik form, bileşiği daha fazla suda çözündürmektedir ve dolayısıyla daha iyi absorbe etmektedir. Bir çözünürlük çalışması [Pion, Inc.'in izniyle] 13µg/mL @ pH 6.0, 104µg/mL @ pH 7.0 ve > 130µg/mL @ pH 8.0 arasında ortalama çözünürlük göstermiştir. Bir bileşik oral yolla verildiğinde, emilimin çoğu pH'ın 6 ila 8 arasında olduğu bağışaklarda meydana gelmektedir. Bu nedenle, burada ileri sürülen bileşikler içeren triflorometilsülfonamidin, nötr/ikiz iyonik formuna kıyasla anyonik formun pH 6 ila 8 seviyesinde önemli ölçüde daha düşük bir düzeye sahip olacağı metilsülfonamidlere kıyasla oral dozda önemli ölçüde daha iyi çözünürlük ve absorpsiyona sahip olması muhtemeldir.)

Perhaloalkilsülfonamid grupları örnekleri yukarıda gösterilmektedir. Bazı yapılandırmalarda, ayrıca, perhaloalkenilsülfonamid grupları perhaloalkinilsülfonamid grupları veya 1 veya daha fazla halojen atomu taşıyan alkilsülfonamid grupları içeren bileşikler de sağlanmaktadır. Bu tür örnekler, örneğin aşağıdakileri içerebilmektedir:



Hiçbir teoriye bağlanmaksızın, bu belirli grupları ve bunların varyasyonları her biri, teknikte uzmanların gerektirdiği yerlerde buluşun bileşiklerine asitliğin ayarlanması izin vermesi, pKa'da küçük değişiklikleri sağlaması ve elektroteknikliğin değişen derecelerine sahip olması beklenmektedir.

Farmasötik olarak uygun tuzlar

"Farmasötik olarak uygun tuzlar", serbest (tuz olmayan) bileşiğin biyolojik aktivitesinin en azından bir kısmını sürdüren ve bir kişiye ilaç veya farmasötik olarak verilebilen tuzlardır. Bu tür tuzlar, örneğin, şunları içermektedir: (1) hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzerleri gibi inorganik asitlerle oluşturulan; veya asetik asit, oksalik asit, propionik asit, süksinik asit, maleik asit, tartarik asit ve benzerleri gibi organik asitler ile oluşturulan asit ilaveli tuzlar; (2) ana bileşikte bulunan bir asidik protonun, bir metal iyonu, örneğin bir alkali metal iyonu, bir alkali toprak metal iyonu veya bir alüminyum

iyonu ile değiştirildiği zaman oluşan tuzlar; veya organik bir bazla ayarlanmaktadır. Kabul edilebilir organik bazlar etanolamin, dietanolamin, trietanolamin ve benzerleridir. Kabul edilebilir inorganik bazlar alüminyum hidroksit, kalsiyum hidroksit, potasyum hidroksit, sodyum karbonat, sodyum hidroksit ve benzerlerini içermektedir. Farmasötik olarak uygun tuzların başka örnekleri, Berge ve ark., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977 Ocak; 66(1):1-19'da listelenenleri içermektedir. Farmasötik olarak uygun tuzlar, imalat işleminde *in situ* hazırlanabilmektedir veya burada açıklanan saflaştırılmış bir bileşiğin, sırasıyla serbest asit veya baz formunda, uygun bir organik veya inorganik baz veya asit ile ayrı ayrı reaksiyona sokulması ve daha sonra arıtılması sırasında oluşan tuzun izole edilmesiyle hazırlanabilmektedir. Bir yapılandırılma, farmasötik olarak uygun bir tuz, çözücü ekleme formları veya bunların kristal formları, özellikle solvatlar veya polimorfları içermektedir. Solvatlar stoikiometrik veya stoikiometrik olmayan miktarlarda bir çözücü içermektedir ve genellikle kristalleşme prosesi sırasında oluşmaktadır. Çözücü su olduğunda hidratlar oluşmaktadır veya çözücü alkol olduğunda alkoller oluşmaktadır. Polimorflar, bir bileşiğin ayrı elementel bileşiminin farklı kristal paketleme düzenlemelerini içermektedir. Polimorflar genellikle farklı X-ışın kırınım modellerine, kızıl ötesi spektrumlara, erime noktalarına, yoğunluğa, sertliğe, kristal şekle, optik ve elektriksel özelliklere, kararlılığa ve çözünürlüğe sahiptir. Yeniden kristalleştirme çözücüsü, kristalleşme hızı ve depolama sıcaklığı gibi çeşitli faktörler, tek bir kristal formun baskın olması neden olabilmektedir.

Farmasötik Bileşimler

Ayrıca, Formül (Ia), (Ib), (IIa), veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada açıklanan herhangi bir varyasyon, veya bunların bir tuzu, ve bir farmasötik olarak uygun taşıyıcı veya yardımcı bir bileşimini içeren farmasötik bir bileşimde sağlanmaktadır. "Farmasötik olarak uygun " bir taşıyıcı veya yardımcı madde, biyolojik olarak veya aksi takdirde istenmeyen bir malzemedir, örneğin, malzeme içeren bileşimin diğer bileşimlerinin herhangi biri ile zararlı bir şekilde etkileşime girmeden veya önemli istenmeyen biyolojik etkilere neden olmadan bir kişiye uygulanan farmasötik bir bileşim içine birleştirilebilmektedir. Farmasötik olarak uygun taşıyıcılar veya yardımcı maddeler, gerekli toksikolojik ve üretim test standartlarına karşılanmaktadır ve/veya ABD Gıda ve İlaç Kurumu tarafından hazırlanan İnaktif İçerik Rehberine dahil edilmektedirler.

Bir farmasötik bileşim, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb) bir veya daha fazla bileşimini veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu içerebilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir

farmasötik bileşim ayrıca aşağıda açıklanmış gibi, kemoteröpatik madde içermektedir.

Tercihen Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, oral bir şekilde biyolojik olarak kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, bileşikler parenteral (*örneğin*, intravenöz) uygulama için formül haline getirilebilmektedir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, teknikte bilinen farmasötik olarak uygun bir taşıyıcı ile aktif bileşen olarak bir bileşiğin veya bileşiklerin birleştirilmesiyle bir ilacı hazırlanmasında kullanılabilmektedir. İlacın terapötik formuna bağlı olarak, taşıyıcı çeşitli formlarda olabilmektedir. Bir varyasyonda, bir ilacın üretimi, burada açıklanan yöntemlerin herhangi birinde kullanıma yöneliktir.

Burada sağlanan yöntemler, bir kişiye etkili bir miktarda bir Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb) bileşiği veya burada sağlanan herhangi bir varyasyon ve farmasötik olarak uygun bir taşıyıcı içeren farmakolojik bir bileşimin uygulanmasını içerebilmektedir. Bileşiğin etkili miktarı bir açıdan yaklaşık 0.01 ve yaklaşık 100 mg arasındaki bir dozda olabilmektedir.

Bileşik, oral, mukozal (*örneğin*, nazal, dilaltı, vajinal, bukkal veya rektal), parenteral (*örneğin*, intramüsküler, subkütanoz veya intravenöz), topikal veya transdermal taşıma formunu içeren herhangi uygun bir taşıma yolu için formül haline getirilebilmektedir. Bir bileşik, Tabletler, kapsülümsü Tabletler, kapsüller (*örneğin* sert jelatin kapsüller veya yumuşak elastik jelatin kapsüller), kaşeler, yuvarlak yassı haplar, pastiller, zamk maddeler, dispersiyonlar, fitiller, merhemler, yakar (lapalar), macunlar, tozlar, sargılar, kremler, solüsyonlar, plakalar, aerosoller (*örneğin*, burun spreyi veya solunum aletleri), jeller, süspansiyonlar (*örneğin*, sulu veya susuz süspansiyonlar, su içinde yağ emülsiyonlar veya yağ içinde su emülsiyonlar) çözeltiler ve iksirleri çeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan taşıma formları sağlamak için uygun taşıyıcılar ile formül haline getirilebilmektedir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, yukarıda değinilenler gibi farmasötik olarak uygun bir taşıyıcı ile bir aktif bileşen olarak bileşik veya bileşiklerin birleştirilmesiyle bir farmasötik formülasyon gibi bir formülasyonun hazırlanmasında kullanılabilmektedir. Sistemin terapötik formuna bağlı olarak (*örneğin*, transdermal flastere karşı kullanılan Tablet), taşıyıcı çeşitli formlarda olabilmektedir.

İlaveten, farmasötik formülasyonlar; koruyucu maddeler, çözündürücüler, sabitleştiriciler,

tekrar edilen maddeler, emülgatörler, tatlandırıcılar, boyalar, ayarlayıcılar, ozmotik basıncı ayarlanmasın için tuzlar, tamponlar, kaplama maddeleri veya antioksidanlar içerebilmektedir. Bileşiği içeren formülasyonlar, ayrıca değerli terapötik özelliklere sahip başka maddeler de içerebilmektedir. Farmasötik formülasyonlar, bilinen farmasötik yöntemler ile hazırlanabilmektedir. Uygun formülasyonlar, referans ile bu buluşa katılan *örneğin*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20. baskısında (2000) bulunabilmektedir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, bir sert veya yumuşak kabukta, emülsiyonlarda veya süspansiyonlarda Tabletler, kaplanmış Tabletler, jel kapsülleri gibi genel olarak kabul edilmiş oral bileşimlerin bir formunda kişilere uygulanabilmektedir. Bu tür bileşimlerin hazırlanması için kullanılabilen taşıyıcılar örnekleri, laktoz, mısır nişastası veya türevleri, talk, stearat veya bunun tuzları vb.'dir. Yumuşak kabuklu jel kapsülleri için kabul edilebilir taşıyıcılar, *örneğin*, bitki yağları parafin, yağlar, yağ katı ve sıvı polioller ve benzerleridir. İlaveten, farmasötik formülasyonlar; koruyucu maddeler, çözündürücüler, sabitleştiriciler, tekrar edilen maddeler, emülgatörler, tatlandırıcılar, boyalar, ayarlayıcılar, ozmotik basıncı ayarlanmasın için tuzlar, tamponlar, kaplama maddeleri veya antioksidanlar içerebilmektedir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, açılan herhangi bir dozaj formunda bir Tablette formül haline getirilebilmektedir, *örneğin*, burada açıldığında gibi bir bileşik veya bunların farmasötik olarak uygun bir tuzu bir 10 mg Tablet olarak formül haline getirilebilmektedir.

Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, bazı varyasyonlarda kişinin hayatı boyunca olabilen mesela yaklaşık 2 ay, en az yaklaşık 3 ay, en az yaklaşık 6 ay veya en az yaklaşık 12 ay veya daha uzun gibi istenen bir zaman periyodu veya süresinde etkili bir dozlama rejimi ile uyumlu olarak bir kişiye uygulanabilmektedir. Bir varyasyonda, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyon, günlük veya aralıklı bir planda uygulanmaktadır. Bileşik, bir süre boyunca sürekli olarak bir kişiye (*örneğin* günde en az bir kez) verilebilmektedir. Dozlama frekansı günde bir defadan az, *örneğin*, haftada bir kez yaklaşık bir dozlama olabilmektedir. Dozlama frekansı günde bir defadan fazla, *örneğin*, günde iki veya üç defa olabilmektedir. Dozlama frekansı aynı zamanda aralıklı olabilmektedir (*örneğin*, 7 gün süreyle günde bir kez dozlama ve ardından 7 gün boyunca hiçbir dozlama yok, bu,

yaklaşık 2 ay, yaklaşık 4 ay, yaklaşık 6 ay veya daha fazla herhangi bir 14 günlük süre için tekrarlanmaktadır. Dozlama frekanslarından herhangi biri, burada tarif edilen herhangi bir dozaj ile birlikte burada açılanan bileşiklerden herhangi birini kullanabilmektedir.

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, bir farmasötik bileşim, bir Tablet, kapsül veya ayrı ayrı paketlenmiş bir kap (örneğin, bir ampul, şırınga veya küçük şişe) gibi bir birim dozaj formu olarak sağlanmaktadır

- 10 Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunun bir günlük dozunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, bileşiğin günlük bir alt dozunu içermektedir.

- 15 Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir veya iki bileşiğinin her biri veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunun bir günlük dozunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, iki veya daha fazla bileşiğin her birinin günlük bir alt dozunu içermektedir.

- 20 Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir veya iki bileşiğin veya burada sunulan herhangi bir varyasyonun ve bir veya daha fazla kemoterapötik maddenin her birinin günlük bir dozunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, bileşiğin günlük bir alt dozunu ve bir veya daha fazla kemoterapötik maddenin her birinin günlük bir alt dozunu içermektedir.

- 25 Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir veya iki bileşiğinin her biri veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunun bir günlük dozunu ve bir veya daha fazla kemoterapötik maddenin her birinin günlük dozunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, birim dozaj formu, iki veya daha fazla bileşiğin her birinin günlük bir alt dozunu ve bir veya daha fazla kemoterapötik maddenin her birinin günlük dozunu içermektedir.

30

İmalat Kitleri ve Ürünleri

- 35 Bu açıklama ayrıca bir veya daha fazla Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir veya iki bileşiğinin her biri veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunu veya Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiğini veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunu içeren

imalat ürünleri ve kitleri sağlamaktadır. Kitler, burada açıklanan bileşiklerin herhangi birini kullanabilmektedir. Bir varyasyonda, kit, burada açıklanan bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak uygun bir tuzunu kullanmaktadır.

- 5 Kitler genellikle uygun ambalajlama içermektedir. Kitler, burada tarif edilen herhangi bir bileşiği içeren bir veya daha fazla kap içerebilmektedir. Her bileşen (eğer birden fazla bileşen varsa) ayrı kaplarda paketlenmektedir veya bazı bileşenler, çapraz reaktivite ve raf ömrüne izin veren bir kapta birleştirilebilmektedir.
- 10 Kitler birim dozaj formlarında, yığılabilir paketlerde (örneğin, çok dozlu paketler) veya alt birim dozlarda olabilmektedir. Örneğin, kitler mesela bir hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 6 hafta, 8 hafta, 3 ay, 4 ay, 5 ay, 7 ay, 8 ay, 9 ay veya daha fazla uzatılabilir bir süre için bir kişinin etkili bir tedavisini sağlamak amacıyla burada detaylandırılan bir hastalık için faydalı ikinci farmakolojik olarak aktif bileşik ve/veya burada açıklanan gibi bir bileşiğin yeterli dozajlarında içermesi sağlanabilmektedir. Kitler ayrıca, bileşiklerin çoklu birim dozlarında ve kullanıma yönelik yönergeleri içerebilmektedir ve eczanelerde (örneğin, hastane eczaneleri ve bileşik hazırlama eczanelerinde) depolama ve kullanımı için yeterli miktarlarda ambalajlanabilmektedir.
- 20 Kitler isteğe bağlı olarak bir takım yönergeler, genellikle yazılı yönergeler içerebilmektedir, ancak, açıklanan yöntemlerin bileşen(ler)inin kullanımı ile ilişkin yöntemler içeren elektronik depolama ortamları (örneğin, manyetik disket veya optik disk) de kabul edilebilmektedir. Kit ile birlikte verilen yönergeler, genellikle bileşenlere ve bunların kişiye verilmesine ilişkin bilgileri içermektedir.

25

Terapötik Kullanımlar

- Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bileşikleri veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, hiperproliferatif bozuklukların tedavi etmek için kullanılabilmektedir. Bir
- 30 "hiperproliferatif bozukluk", bir dereceye kadar anormal hücre proliferasyonu ile ilişkili bir bozukluktur. Hiperproliferatif bir bozukluk iyi huylu (kanser öncesi bozukluklar dahil) veya kötü huylu olabilmektedir.

- Bazı yapılandırılmalarda, hiperproliferatif rahatsızlıklar iyi huylu prostat hiperplazisi,
- 35 nörofibromatoz, aktinik keratoz, hipertrofik aktinik keratoz, Bowenoid aktinik keratoz, arsenik

keratoz, hidrokarbon keratoz, termal keratoz, radyasyon keratozu, kronik yara keratozu, viral keratoz, aktinik şilit, Bowen hastalığı, prekanseröz lezyon, oral eritroplazi, lökoplazi, intraepidermal epitelyom, sedef hastalığı, polipler, Barrett özofagus, atrofik gastrit, servikal displazi, iyi huylu menenjiyom ve iyi huylu yumurtalıklı epitelyal tümörleridir (*örneğin*, seröz adenomlar, müsinöz adenomlar, Brenner tümörleri).

Bazı yapılandırılmalarda, hiperproliferatif bozukluk, *örneğin* adenokarsinom, mesane kanseri, meme kanseri, serviks kanseri, kolanjiokarsinom, CNS kanseri (*örneğin*, astrositoma, dendroma, ependimoma, glioma, malign menenjiyom, medulloblastoma, nöroblastoma, nörogloma, oligodendroglioma); gastrointestinal kanser (*örneğin*, gastrointestinal stromal karsinom, kolorektal kanser), böbrek kanseri, lösemi (*örneğin*, akut lenfositik lösemi; akut miyelojenöz lösemi; kronik lenfositik lösemi; kronik miyelojenöz lösemi), akciğer kanseri (*örneğin*, hepatik kanser, hepatoselüler karsinom), akciğer kanseri (*örneğin*, akciğer skuamöz karsinomu, küçük hücreli akciğer karsinoması, küçük hücreli olmayan akciğer karsinoması, mezotelyoma), lenfoma (*örneğin*, Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma), melanom, miyeloma (*örneğin*, multipl miyelom, plazmasitoma), yumurtalıklı kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri, böbrek kanseri, tiroid kanseri ve rahim kanseridir.

Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR+, ER+ ve Her2+'dır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR+, ER+ ve PR+'dır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR+, ER+, Her2+ ve PR+'dır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR-, ER+ ve Her2+'dır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR-, ER+ ve PR+'dır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri AR-, ER+ Her2+ ve PR+'dır.

Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri *in situ* duktal karsinomadır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri invazif duktal karsinomadır. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, üçlü negatif meme kanseridir (*örneğin*, bazal benzeri tip 1 (BL1), bazal benzeri tip 2 (BL2), immünomodülatör (IM), mezenkimal (M), mezenkimal kök benzeri (MSL) ve lüminal androjen reseptörü (LAR) alt tipleri). Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, enflamatuar meme kanseridir. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, BRCA1 ile ilgili meme kanseridir. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, medüller meme kanseri, metaplastik meme kanseridir. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, meme kanserinin özel histolojik türüdür. Bazı yapılandırılmalarda, meme kanseri, endokrin terapisine dirençlidir.

Bazı yapılandırılmalarda, prostat kanseri bir hormona karşı hassas prostat kanseridir. Bazı

yapılandırmalarda, prostat kanseri, kastrasyona dirençli prostat kanseridir.

Bazı yapılandırmalarda, yumurtalık kanseri bir epitelyal karsinomadır. Bazı yapılandırmalarda, yumurtalık kanseri bir germ hücre tümörüdür. Bazı yapılandırmalarda, yumurtalık kanseri bir yumurtalık stromal tümörüdür (*örneğin*, granuloza-teka tümörleri ve Sertoli-Leydig hücre tümörleri).

Burada açılanan bileşikler, genetik faktörler (*örneğin*, Niemann-Pick hastalığı, Fabry hastalığı, Gaucher hastalığı, Forbe hastalığı, Tangier hastalığı) ve çevresel faktörler (*örneğin*, yağ ve/veya şeker bakımından zengin diyetler) aracılığıyla metabolik bozukluklar içeren çeşitli metabolik bozuklukların tedavisinde de kullanılabilmektedir. Bileşikler ayrıca, kardiyovasküler hastalık, alkolsüz hepatik steatoz, hiperlipemi ve obezite gibi metabolik hastalıkların komplikasyonlarının tedavisinde de yararlı olabilmektedir.

15 Burada açılanan bileşikler, pankreatiti tedavi etmek için kullanılabilmektedir.

Tedavi Rejimleri

Bileşikler tek başına veya diğer terapötik uygulamalar ile birlikte uygulanabilmektedir. Açılanan bileşikler, hücre membranlarının ve hücre bölünmesinin temel bileşenleri olan kolesterol ve yağ asitlerinin sentezini azaltmaktadır. buna göre, bir bileşiğin uygulanması hücre bölünme oranını azaltmalıdır. Lipit aracılığıyla hücre sinyalleşme yollarında değişikliklerle birleşen bu etkiler, hücre ölümüne neden olmaktadır.

25 Bazı yapılandırmalarda, diğer teröpatik müdahale ile "birlikte" birim dozaj formu, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonunun uygulaması aşağıdaki rejimlerden herhangi birini içerebilmektedir.

Dozlama ve Uygulama Yöntemi

30 Bir kişiye (mesela insan gibi) uygulanan bir bileşiğin dozu, özel bileşik veya bunun tuzu, uygulama yöntemi ve tedavi edilen hiperproliferatif veya metabolik bozukluğun belirli aşamasıyla değişiklik gösterebilmektedir. Terapötik amaçlar için, "etkili doz" veya "etkili miktar", tedavi edilen hastalığın veya bozukluğun semptomlarının hafifletilmesini içeren bir araştırma için veteriner hekim, tıp doktoru veya başka bir klinisyen tarafından aranan bir doku

sistemi, hayvan veya insandaki biyolojik veya tıbbi cevap ortaya çıkaran her bir aktif bileşik veya farmasötik maddenin, tek başına veya kombinasyon halinde olan miktarını ifade etmektedir. Profilaktik amaçlar için (yani, bir hastalığın başlaması veya ilerlemesinin önlenmesi veya inhibe edilmesi), "etkili doz" veya "etkili miktar", SREBP fonksiyonunun en azından bir kısmını bloke edilmesiyle aracılanan hastalığın gecikmesi, bir araştırmacı bir veteriner hekim, tıp doktoru veya başka bir klinisyen tarafından görüldüğü gibi bir hastalığın başlaması veya ilerlemesini bir sujede inhibe eden her aktif bileşik veya farmasötik maddenin, tek başına veya kombinasyon halindeki miktarını ifade etmektedir. Miktar, bozukluğa karşı terapötik veya profilaktik bir cevap gibi istenen bir tepki üretmeye yeterli olmalıdır. Bazı yapılandırılmalarda, bileşiğin veya bunun tuzunun miktarı terapötik olarak etkili bir miktardır. Bazı yapılandırılmalarda, bileşiğin veya bunun tuzunun miktarı profilaktik olarak etkili bir miktardır. Bazı yapılandırılmalarda, bileşiğin veya bunların tuzunun miktarı bir toksikolojik etkiyi uyaran seviyenin altındadır (örneğin, klinik olarak kabul edilebilir bir toksisite seviyesi üzerindeki bir etki) veya bileşim kişiye uygulandığında potansiyel bir yan etkinin kontrol edilebildiği veya tolere edilebildiği bir seviyededir.

Bazı yapılandırılmalarda, bileşik veya bunun tuz miktarı kanser hücresi büyümesini ve/veya proliferasyonunu inhibe etmek veya kanser hücrelerinin apoptozunu arttırmak için yeterli bir miktardır.

Bileşiğin etkili miktarı bir açıdan yaklaşık 0.01 ve yaklaşık 100 mg/kg arasındaki bir dozda olabilmektedir.

Burada açıklanan yöntemlerden herhangi biri, bir yönüyle, burada sağlanan bir bileşiğin veya bunun bir tuzunun ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir yardımcı maddenin etkili bir miktarı içeren ayrı bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içerebilmektedir.

Burada sağlanan herhangi bir bileşik veya bileşim, bazı varyasyonlarda kişinin hayatı boyunca olabilen mesela yaklaşık bir ay, en az yaklaşık 2 ay, en az yaklaşık 3 ay, en az yaklaşık 6 ay veya en az yaklaşık 12 ay veya daha uzun gibi istenen bir zaman periyodu veya süresinde etkili bir dozlama rejimi ile uyumlu olarak bir kişiye uygulanabilmektedir. Bir varyasyonda, bileşik günlük veya aralıklı bir programda uygulanmaktadır. Bileşik, bir süre boyunca sürekli olarak bir kişiye (örneğin günde en az bir kez) verilebilmektedir. Dozlama frekansı günde bir defadan az, *örneğin*, haftada bir kez yaklaşık bir dozlama olabilmektedir. Dozlama frekansı günde bir defadan fazla, *örneğin*, günde iki veya üç defa olabilmektedir. Dozlama frekansı

aynı zamanda aralıklılabilmektedir (örneğin, 7 gün süreyle günde bir kez dozlama ve ardından 7 gün boyunca hiçbir dozlama yok, bu, yaklaşık 2 ay, yaklaşık 4 ay, yaklaşık 6 ay veya daha fazla herhangi bir 14 günlük süre için tekrarlanmaktadır). Dozlama frekanslarından herhangi biri, burada tarif edilen herhangi bir dozaj ile birlikte burada açıklanan bileşiklerden herhangi birini kullanabilmektedir.

Burada sağlanan bileşikler veya bunun bir tuzu, örneğin intravenöz, intramüsküler, subkutanöz, oral ve transdermal dahil olmak üzere çeşitli yollarla bir kişiye uygulanabilmektedir.

Bir yönde, bir kişiye (örneğin, bir insan) bir bileşiğin veya bunun bir tuzunun etkili bir miktarında parenteral yolla uygulanmasıyla bir kişide kanser tedavisine yönelik bir yöntem açlanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, uygulama yolu intravenöz, intraarteriyel, intramüsküler veya subkutanözdür. Bazı yapılandırılmalarda, uygulama yolu oraldır. Bazı yapılandırılmalarda, uygulama yolu transdermaldir. Bir yönden, kanser (örneğin, prostat kanseri) gibi hiperproliferatif veya metabolik bir bozukluğun tedavisinde kullanılmak için burada tarif edilen bileşimler (farmasötik bileşimler dahil) sağlanmaktadır.

Ayrıca burada açıklanan kanser ve diğer yöntemlerin başlangıcında ve/veya gelişimini tedavi etmek, önlemek ve/veya geciktirmek için kullanılmaya yönelik burada tarif edildiği gibi bileşimler (farmasötik bileşimler dahil) de sağlanmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bileşim, bir birim dozaj formunda mevcut olan bir farmasötik formülasyon içermektedir.

Ayrıca, burada açıklanan yöntemlerde kullanılmak üzere, burada sağlanan bir bileşiği veya burada açıklanan bir tuzu, bileşimi ve birim dozajları uygun ambalajlama içinde içeren üretim ürünleri de sağlanmaktadır. Uygun ambalajlama teknikte bilinmektedir ve örneğin, küçük şişeler, kaplar, ampuller, şişeler, kavanozlar, esnek ambalajlar ve benzerlerini içermektedir. Üreticinin bir ürünü, ayrıca sterilize edilebilmektedir ve/veya mühürlenebilmektedir.

Anti-Proliferatif Maddeler

Bir "anti-proliferatif madde", hiperproliferatif hücrelerin apoptozunu arttıran bir müdahaledir. Bazı yapılandırılmalarda, Formül (Ia), (Ib), (IIa) veya (IIb)'nin bir bileşiği veya burada sunulan herhangi bir varyasyonu, kemoterapötik bir madde olan anti-proliferatif bir madde ile birlikte kullanılmaktadır. Kemoterapötik maddeler, şu anda ABD'de FDA (veya başka herhangi bir

düzenleyici kurum tarafından) tarafından onaylanmış herhangi bir farmakolojik maddeyi kanser de dahil hiperproliferatif rahatsızlıklar için farmakolojik tedavi olarak kullanmak üzere veya şu anda bir klinik araştırma programının bir parçası olarak deneysel olarak kullanmak üzere herhangi bir farmakolojik madde içermektedir.

5

Genel Sentetik Yöntemler

Bileşikler, Genel Sentetik Şemalarda ve daha özel olarak aşağıda Örneklerde genel olarak tarif edildiği gibi bir dizi prosesle hazırlanabilmektedir. Aşağıdaki proses açıklamalarında, 10 gösterilen formüllerde kullanılan sembollerin, buradaki formüller ile ilgili olarak yukarıda açıklanan bu grupları temsil ettiği anlaşılacaktır

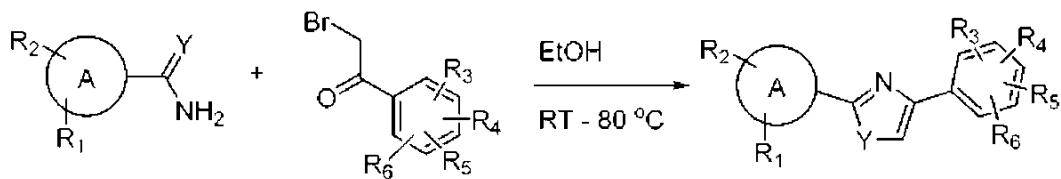
Kromatografi, yeniden kristallendirme ve diğer geleneksel ayırma prosedürleri ayrıca, bir reaksiyonun bir ürününü saflaştırmak veya bir bileşiğin belirli bir izomerinin elde edilmesi için 15 arzu edilen ara ürünler veya son ürünler ile de kullanılabilmektedir.

Aşağıdaki kısaltmalar burada kullanılmaktadır ince tabaka kromatografisi (TLC); saat (s); dakika (dak); saniye (sn); etanol (EtOH); dimetilsülfoksit (DMSO); *N,N*-dimetilformamit (DMF); trifloroasetik asit (TFA); tetrahidrofuran (THF); Normal (N); sulu (su.); metanol (MeOH); diklorometan (DCM); etil asetat (EtOAc); Alkılama faktörü (Rf); oda sıcaklığı (RT). 20

Aşağıdaki Genel Sentetik Şemalar ve Örnekler, örneklendirme sağlamaktadır ancak buluşu sınırlamamaktadır. Teknikte uzman kişiler, açıklanan reaksiyon adımlarının çoğuna aşina olacaktır. Sentetik yolun belirli adımlarına yardımcı olmak için belirli yayınlar sunulmaktadır 25

Genel Sentetik Şema 1

Genel Sentetik Şema 1, burada sunulan bir tiyazol veya imidazol B-halkası ile bileşiklerin hazırlanması için yöntemler sağlamaktadır. R₁-R₆ ikameleri, aşağıdaki Örneklerde gösterildiği gibidir. Burada sunulanlar gibi trisiklik ikameli tiyazoller, oksazoller ve imidazollerin sentezleri, 30 teknikte uzman kişiler tarafından bilinecektir. İkame edilmiş bir tiyazolün sentezini gösteren bir örnek aşağıda gösterilmektedir. Burada gösterilen bileşiklerin sentezleri için tüm detaylar Örneklerde bulunmaktadır



A = aromatik veya heteroaromatik halka

Y = O, S, NH

5 **Genel prosedür:** Karşılaşılan gelen ikame edilmiş piridin-4-karbotiyoamid veya izonikotinamid ve karşılaşılan gelen ikame edilmiş 2-bromoasetilbenzen, EtOH içerisinde çözülür. Elde edilen reaksiyon karışımı 30 dakika ve 2 saat arasında oda sıcaklığında (RT) ve 70°C arasında karıştırılmaktadır. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ve LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına (RT) kadar soğutulmaktadır. Sodyum bikarbonat çözeltisi ile bazlaştırılmaktadır ve karışımın EtOAc ile özü çöktürülür. Organik katman sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve istenen ürünü elde etmek için silika jel (100-200 ağ gözenekli) kolon kromatografisi / HPLC ile saflaştırılan ham ürünü elde etmek için konsantre edilmektedir.

15 ÖRNEKLER

Örnek 1. Bileşik No. 1

Piridin (0.02 mL, 0.248 mmol) DCM içinde (2 mL) yer alan triflik anhidrit (0.05 mL, 0.297 mmol) çözeltisine 0 °C'de nitrojen altında ilave edilmektedir. 15 dakika sonra, DCM içinde (3 mL) yer alan 4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)anilin (70 mg, 0.236 mmol) damla şeklinde 0 °C'de ilave edilmektedir. Reaksiyon ilave 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakılır. TLC ile izlenmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı su ile seyreltilir (10 mL) ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (2x20 mL). Birleştirilen organik katman anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre preparatif HPLC vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece 17 mg 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid (sarı katı) elde edilmektedir. Bu 2N sulu HCl ile tuz oluşumunu sağlamak için uygulamaya alınmaktadır. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.18-2.98 (m, 2H), 1.91 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz,

3H).

Örnek 2. Bileşik No. 2 Preparasyonu

5 2-Propilpiridin-4-karbotiyoamid (50 mg, 0.118 mmol) ve N-(3-(2,2-dibromoasetil)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (16.9 mg, 0.09 mmol) asetik asit içine doldurulmaktadır (1 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir ve asetik asit vakum altında buharlaştırılmaktadır. Ham reaksiyon karışımı ters evre kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 2.4 mg 1,1,1-trifloro-N-(3-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.59 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.99-2.77 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H).

Örnek 4. Bileşik No. 4 Preparasyonu

15 N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (50mg, 0.132 mmol) ve 2-propilpiridin-4-karbotiyoamid (23.8 mg, 0.132mmol) EtOH içine doldurulmaktadır (10 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır. Verim: 17 mg TFA tuzu. ¹H NMR (TFA tuzu, CD₃OD) δ (ppm): 8.72 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.04 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.07 (s, J=7.3 Hz, 3H).

Örnek 5. Bileşik No. 5 Preparasyonu

25 2-tert-Bütilpiridin-4-karbotiyoamid (100 mg, 0.26 mmol) ve N-(4-(2-bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (51 mg, 0.26 mmol) EtOH içine doldurulmaktadır (5 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir, ve daha sonra EtOH vakum altında buharlaştırılmaktadır. Reaksiyon karışımı ters evre kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 43mg N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (HCl salt, CD₃OD) δ (ppm): 8.76 (d, J =6.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

Örnek 6. Bileşik No. 57 Preparasyonu

1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)metansülfonamid sentezi

5 *Adım-1: 3-metoksi-4-nitrobenzoil klorür sentezi*

3-Metoksi-4-nitrobenzoik asit (5) (3 g) ve tiyonil klorür (10 mL) 0 °C'de damla şeklinde ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve gece boyunca reflaksa bırakılmaktadır. Tiyonil klorür buharlaştırılmaktadır ve buz reaksiyon karışımına ilave edilmektedir. Organik katman etil asetat içinde ekstrakte edilmektedir (2x50 mL). Birleştirilen organik katman hidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece 6 g 3-metoksi-4-nitrobenzoil klorür elde edilmektedir.

15 *Adım-2: 1-(3-metoksi-4-nitrofenil)etanon sentezi*

Toluen içinde yer alan (13 mL) anhidrit magnezyum klorür (932 mg, 9.8 mmol) süspansiyonu trietilamin (4.7 mL, 33.4 mmol) ve dietilmalonat (2.7 mL, 16.74 mmol) ile uygulamaya alınmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmaktadır. Son olarak, 3-metoksi-4-nitrobenzoil klorür (6) (3 g, 13.9 mmol) ilave edilmektedir ve reaksiyon karışımında sıcaklığında 18 saat karıştırılmaktadır. Konsantre hidroklorik asit (10 mL) ilave edilmektedir ve organik katmana ayrıştırılmaktadır. DMSO (11.5 mL) ve su (0.5 mL) ilave edilmektedir ve karışım 2 saat boyunca reflaksa bırakılmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve su ve EtOAc arasında ayrıştırılmaktadır. Organik evre müteakiben doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece 2.5 g 1-(3-metoksi-4-nitrofenil)etanon elde edilmektedir.

25 *Adım-3: 1-(4-amino-3-metoksifenil)etanon sentezi*

1-(3-Metoksi-4-nitrofenil)etanon (2 g, 10.25 mmol) MeOH (30 mL) içine doldurulmaktadır. Demir tozu (1.72 g, 30.76 mmol) ilave edilmektedir ve konsantre HCl (10 mL) damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı 60 °C'de 1 saat boyunca bırakılmaktadır. Demir tozu filtrelenebilir ve MeOH konsantre edilmektedir. Su (10 mL) ilave edilmektedir ve organik katman EtOAc içinde ekstrakte edilmektedir (3x50 mL). Birleştirilen organik katman hidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece 1.2 g 1-(4-amino-3-metoksifenil)etanon elde edilmektedir.

Adım-4: N-(4-asetil-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

Triflik anhidrit (0.6ml 3.6 mmol) DCM içine (20 mL) doldurulmaktadır. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmaktadır ve piridin damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. 15 dakika sonra, 1-(4-amino-3-metoksifenil)etanon (500mg, 3.03 mmol) DCM içinde çözündürülmektedir (10 mL) ve reaksiyon karışımına yavaşça ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve reaksiyon karışımında sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ile izlenmektedir. Su (15 mL) ilave edilmektedir ve organik katman DCM içinde ekstrakte edilmektedir (3x100 mL). Birleştirilen organik katmandan hidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece 700 mg N-(4-asetil-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir.

Adım-5: N-(4-(2-bromoasetil)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

N-(4-Asetil-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (700 mg, 2.35 mmol) kloroform (50 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmaktadır. Sodyum bromür (0.125 mL, 2.35 mmol) damla şeklinde ilave edilmektedir ve reaksiyon karışımında sıcaklığında 18 saat karıştırılmaktadır. Doymuş sodyum tiyosülfat (20 mL) çözeltisi ilave edilmektedir ve kloroform katmanla zole edilmektedir ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve böylece 525 mg N-(4-(2-bromoasetil)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir.

Adım-6: 1,1,1-trifloro-N-(4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)metansülfonamid sentezi

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)metansülfonamid (50 mg, 0.133 mmol) ve 2-isobütilpiridin-4-karbotiyoamid bileşiği (20.6 mg, 0.10 mmol) etanol (5 mL) içine alınmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon karışımından azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 16 mg 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-{2-[2-(2-metilpropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)metansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) : δ (ppm): 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.70 (m, 3H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (td, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS: 473.2 (M+1).

Örnek 7. Bileşik No. 58 Preparasyonu

Adım 1-5: N-(4-(2-bromoasetil)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

5

Bakınız Örnek 6.

Adım-6: N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid sentezi:

- 10 N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)metansülfonamid (50 mg, 0.133 mmol) ve 2-propilpiridin-4-karbotiyoamid (18 mg, 0.1 mmol) etanol (10 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca iletılmaktadır Reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 17 mg N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4 yl)fenil)metansülfonamid elde edilmektedir. ¹H
- 15 NMR (400 MHz, Metanol-d₄) : δ (ppm): 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS: (M+1) 458.3.

20 Örnek 8. Bileşik No. 59 Preparasyonu

Adım 1-5: N-(4-(2-bromoasetil)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

Bakınız Örnek 6.

25

Adım-6:N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

- 30 N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)metansülfonamid (50 mg, 0.133 mmol) ve 2-tert-bütilpiridin-4-karbotiyoamid (20.6 mg, 0.10 mmol) içine doldurulmaktadır etanol (5 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca iletılmaktadır Reaksiyon karışımı azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 15 mg N-(4-(2-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03
- 35 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J =

8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LCMS: (M+1) 472.5.

Örnek 9. Bileşik No. 60 Preparasyonu

5 N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.263 mol) ve 2-benzilpiridin-4-karbotiyoamid (54.1 mg, 0.237 mol) etanol (5 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca ısıtılmaktadır. Sarı bir katı reaksiyon karışımında elde edilmektedir ve bu filtre edilmektedir ve tortu dietil eter (15 mL) ile yıkanmaktadır ve böylece N-{4-[2-(2-benzilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometan sülfonamid (33 mg) kahverengi katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.85-8.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.55-8.39 (m, 2H), 8.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 7H), 4.51 (s, 2H). LCMS (M+1): 510.1.

Örnek 10. Bileşik No. 61 Preparasyonu

15

Adım-1: 2-aminopiridin-4-karbotiyoamid sentezi

2-aminoisonikotinamid (100 mg, 0.0729 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisine piridin (3 mL), fosforlu pentasülfid (83 mg, 0.0365 mol, 0.5 eşdeğeri) ilave edilmektedir. Reaksiyon 100 °C'de 3 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra, piridin azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve tortu su (5 mL) içinde çözündürülmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x15 mL). EtOAc ekstraktlar birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece 33 mg 2-aminopiridin-4-karbotiyoamid sarı bir katı olarak elde edilmektedir.

25

Adım-2: 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür sentezi

Buz banyosu içine yerleştirilmiş iki boyunlu RBF (1 litre) şişesine 2-kloro-4-nitrobenzoik asit (50 g, 0.248 mol, 1 eşdeğeri) doldurulmaktadır. Tiyonil klorür (110 mL, 1.51 mol, 6.1 eşdeğeri) damla şeklinde 0 °C'de ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve daha sonra reflaksa ısıtılmaktadır. Reflaks gece boyunca sürdürülmektedir. Tiyonil klorür buharlaştırılmaktadır ve buz (yaklaşık 150 g) reaksiyon karışımına ilave edilmektedir. Sulu reaksiyon kütlesi DCM ile ekstrakte edilmektedir (2x200 mL). DCM ekstraktlar birleştirilmektedir ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve vakum altında

35

konsantre edilmektedir ve böylece 50 g (%91.7) 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür açık sarı olarak elde edilmektedir.

Adım-3: 1-(2-kloro-4-nitrofenil) etanon sentezi

5

Toluen içinde yer alan (300 mL) anhidrit magnezyum klorür (47 g, 0.214 mol, 0.7 eşdeğeri) süspansiyonu trietilamin (75.04 mL, 0.535 mol, 2.5 eşdeğeri) ve dietilmalonat (41.09 g, 0.257 mol, 1.2 eşdeğeri) ile uygulamaya alınmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmaktadır. Buna 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür (4) (47 g, 0.214 mol, 1 eşdeğeri) damla şeklinde ilave edilmektedir (ilave etme işlemi sırasında 50 °C'ye kadar ekzotermik reaksiyon gözlemlenmiştir). Toluen (50 mL) burada 2-kloro-4-nitrobenzoil klorürün reaksiyon karışımına tam aktarım için kullanılmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra, konsantre hidroklorik asit (35 % çözelti) (300 mL) ilave edilmektedir ve üst toluen katman ayrıştırılmaktadır. Toluen azaltılmış basıncı altında 50 °C'nin altında buharlaştırılmaktadır. Konsantre edildikten sonra elde edilen tortuya, DMSO (200 mL) ve su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım 160 °C'de 12 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığında getirilir ve su (40 mL) reaksiyon karışımına ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x200 mL). EtOAc ekstraktlar birleştirilmektedir ve tuzlu su çözeltisi (3x300 mL) ile yıkanmaktadır ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır. EtOAc katman konsantre edilmektedir ve böylece 43 g (%100) 1-(2-kloro-4-nitrofenil) etanon sarı olarak elde edilmektedir ki bu soğutulduktan sonra katılaşmıştır.

Adım-4: 1-(4-amino-2-klorofenil) etanon sentezi

1-(2-Kloro-4-nitrofenil) etanon (126 g, 0.63 mole 1 eşdeğeri) MeOH (600 mL) içinde çözündürülmektedir. Demir tozu (105.8 g, 1.89 mol, 3 eşdeğeri) çözeltiye ilave edilmektedir. Konsantre HCl (130 mL, 1.89 mol, 3 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında daha sonra 70 °C'de 12 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında başlangıç materyalinin mevcut olduğu görülmektedir. Aynı miktarda demir tozu ve konsantre HCl tekrar 70 °C'de ilave edilmektedir ve ısıtma işlemi 70 °C'de 4 saat boyunca sürdürülür. Reaksiyon karışımı tekrar TLC ve NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, demir tozu selit yatağı ile filtre edilmektedir ve MeOH filtrat konsantre edilmektedir. Su (100 mL) ilave

edilmektedir ve reaksiyon karışımı EtOAc içinde ekstrakte edilmektedir (5x300 mL). EtOAc ekstraktlar birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece 100 g ham ürün elde edilmektedir. 71 g ham ürün silika sütun (#100-200) kullanılarak saflaştırılmaktadır ve bu işlemde 0-20% EtOAc: hekzan ayrıştırıcı kullanılmaktadır ve böylece 38.6 g (%52.5) 1-(4-amino-3-metoksifenil) etanon (6) pembe katman olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d): δ (ppm): 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

Adım-5: N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

DCM içinde (600 mL) yer alan triflik anhidrit (75.1 g, 0.266 mol, 1.5 eşdeğeri) çözeltisi 0 °C'ye soğutulmaktadır. Piridin (21.4 mL, 0.266 mol, 1.5 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli karıştırılarak 30 dakika içinde ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 1 saat boyunca karıştırılmaktadır. DCM içinde (400 mL) 1-(4-amino-2-klorofenil)etanon (30 g, 0.177 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisi damla şeklinde ilave edilmektedir ve sıcaklık 0 °C'de sürekli karıştırılarak 45 dakika süre zarfında muhafaza edilmektedir. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına getirilir ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. İşlem tamamlandığında, buzlu su (500 mL) ilave edilmektedir ve DCM katman ayrıştırılmaktadır. Sulu katman DCM (2x100 mL) ile tekrar ekstrakte edilmektedir. DCM ekstraktlar birleştirilmektedir ve buzlu su (2x500 mL) ile yıkanmaktadır. DCM katman anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltma baskı altında konsantre edilmektedir (40 °C'nin altında) ve böylece ham ürün elde edilmektedir. Dietil eter (200 mL) ve pentan (600 mL) reaksiyon karışımına ilave edilmektedir ve 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon karışımı filtre edilmektedir ve ana likör konsantre edilmektedir ve pentan içinde öğütülür ve böylece 28 g (%52.8) N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid açık pembe katman olarak elde edilmektedir.

Adım-6: N-(4-(2-bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

Kloroform (600 mL) içinde yer alan N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (21 g, 0.07 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisi 0 °C'ye soğutulmaktadır. S₂O₈²⁻ bromür (2.9 mL, 0.004 mol, 0.8 eşdeğeri) kloroform (400 mL) içinde çözündürülmektedir ve damla şeklinde 40 dakika süre zarfında ilave edilmektedir ve sıcaklık 0-10 °C arasında muhafaza edilmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir, ki bu başlangıç materyalinin ve

arzu edilen bileşiğin ve bir miktar N-(3-kloro-4-(2,2-dibromoasetil)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid'in (dibromo safesı) var olduğunu gösterir. Sulu katman kloroform (2x100 mL) ile ekstrakte edilmektedir. Ana kloroform katman ve kloroform ekstraktlar birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı bası altında konsantre edilmektedir. Berrak bir sırtı olarak elde edilmektedir. Buna dietiler (50 mL) ve pentan (250 mL) ilave edilmektedir ve 10 dakika karıştırmaktadır. Reaksiyon karışımı filtrelendir ve ana likör konsantre edilmektedir. Elde edilen ham ürün pentan ile öğütülür (~50 mL) ve böylece beyaz bir kat elde edilmektedir. Elde edilen beyaz kat filtrelendir ve vakum altında kurutulmaktadır ve böylece 20 g N-(4-(2-bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir ki bu yaklaşık olarak %35 başlangıç materyali, yani, N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid içermektedir (NMR). Her iki karışım bir sonraki adımda doğrudan kullanılmaktadır

Adım-7: N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiyazol-5-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi:

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (50 mg, 0.132 mmol, 1 eşdeğeri) ve 2-aminopiridin-4-karbotiyoamid (32.8 mg, 0.132 mmol, 1 eşdeğeri) içine etanol (5 mL) doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 12 saat boyunca iletılmaktadır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmektedir ve ters evre kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 6.8 mg N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il) tiyazol-5-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H). LCMS: (M+1) 435.1.

Örnek 11. Bileşik No. 62 Preparasyonu

Adımlar 1-7: N-{3-kloro-4-[2-(2-metansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

Bakınız Örnek 10.

Adım-8: N-(3-kloro-4-(2-(2-(metilsülfonamido)piridin-4-il)tiyazol-5-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

N-(4-(2-(2-Aminopiridin-4-il)tiyazol-5-il)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro metan sülfonamid (50 mg, 0.115 mmol, 1 eşdeğeri) ise piridin (3 mL) içine doldurulmaktadır. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmaktadır ve metan sülfonil klorür (0.01 mL, 0.115 mol, 1 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve reaksiyon karışımında sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırılmaktadır. Piridin buharlaştırılmaktadır ve su ilave edilmektedir ve karışım EtOAc (3x100 mL) ile ekstrakte edilmektedir. Birleştirilen organik katman konsantre edilmektedir ve ters evre kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 1.3 mg N-(3-kloro-4-(2-(2-(metilsülfonamido)piridin-4-il)tiyazol-5-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.2 (s, 1H). LCMS: 513 (M+1).

Örnek 12. Bileşik No. 63 Preparasyonu

Adımlar 1-6: N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid sentezi:

Bakınız Örnek 7.

Adım-7: 1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid sentezi

1,1,1-Trifloro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid (17 mg, 0.037 mmol, 1 eşdeğeri) DCM (5 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmaktadır. 1M boron tribromür (0.12 mL, 0.11mmol) çözeltisi damla şeklinde ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Doymuş sodyum bikarbonat ilave edilmektedir ve karışım EtOAc (3x25 mL) içinde ekstrakte edilmektedir. Birleştirilen organik katman hidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve ham reaksiyon karışımı ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece (1.5 mg) 1,1,1-trifloro-N-(2-hidroksi-4-(2-(2-propilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid TFA tuzu olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H) LCMS (M+1): 444.4.

Örnek 13. Bileşik No. 64 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-trifloro metan sülfonamid (100 mg, 0.263 mol) ve 2-(3,3,3-trifloropropil) piridin-4-karbotiyoamid (55.5 mg, 0.237 mol) içine doldurulmaktadır etanol (5 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca ısıtılmaktadır. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(3,3,3-trifloropropil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (27 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.42 (m 2H), 2.87 (m, 2H). LCMS (M+1): 516.1.

Örnek 14. Bileşik No. 65 Preparasyonu

15

Adımlar 1-5: N-(4-(2-bromoasetil)-2-metoksifenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid sentezi

Bakınız Örnek 6

20

Adım-6: 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid sentezi

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)metansülfonamid (50 mg, 0.133 mmol) ve 2-neopentilpiridin-4-karbotiyoamid (50 mg, 0.10 mmol) etanol içine doldurulmaktadır (5 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon karışımı azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 14 mg 1,1,1-trifloro-N-(2-metoksi-4-(2-(2-neopentilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)metansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 1.06 (s, 9H). LCMS: 486 (M+1).

30

Örnek 15. Bileşik No. 66 Preparasyonu

DCM içinde (8 mL) yer alan triflik anhidrit (0.03ml, 0.17 mmol, 1.5 eşdeğeri) çözeltisi 0 °C'ye soğutulmaktadır. Piridin (0.01 mL, 0.17 mmol, 1.5 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli

35

karıştırılarak 30 dakika içinde ilave edilmektedir. DCM içinde (2 mL) N-(4-(2-(2-aminopiridin-4-il)tiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (50 mg, 0.115 mmol, 1 eşdeğeri) çözeltisi damla şeklinde ilave edilmektedir ve sıcaklık 0 °C'de sürekli karıştırılarak sabit tutulur (5 dakika). Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına getirilir ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaktadır. Reaksiyon LCMS ve NMR ile izlenmektedir. İşlem tamamlandığında, buzlu su (10 mL) ilave edilmektedir ve DCM katman ayrıştırılmaktadır. Sulu katman DCM (2x20 mL) ile tekrar ekstrakte edilmektedir. DCM katman anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve ters evre kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır ve böylece 9.26 mg N-{3-kloro-4-[2-(2-triflorometansülfonamidopiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil} -1,1,1-triflorometansülfonamid elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.40 - 8.22 (m, 2H), 8.06 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H). LCMS (M+1): 566.8.

Örnek 16. Bileşik No. 67 Preparasyonu

N-[4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-kloro-fenil]-1,1,1-trifloro-metansülfonamid (300 mg, 0.71 mmol, 1 eşdeğeri), [4-(piperidin-1-karbonil)fenil]boronik asit (233 mg, 1.4 eşdeğeri) ve sodyum karbonat (189 mg, 2.5 eşd. 1 mL suda) içine 5 mL DMF 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve nitrojen gazı kullanılarak 7 dakika boyunca havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (82.5 mg, 0.1 mmol) ilave edilerek karışım tekrar 3 dakika boyunca arındırılır ve 100 °C'ye gece boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması sağlanmaktadır. su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x50 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x50 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[4-(piperidin-1-karbonil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (207 mg) serbest baz olarak beyaz bir katı şeklinde elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d) δ (ppm): 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.55 (s, 2H). LCMS (M+1): 530.1.

Örnek 17. Bileşik No. 68 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (200 mg, 0.4761 mmol) ve 1-isopentil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirazol (150.9 mg, 0.5714 mmol), sodyum karbonat (100 mg, 0.952 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.0476 mmol) eklendikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca iletirilir. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulması sağlanmaktadır ve su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[1-(3-metilbütül)-1H-pirazol-5-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (135 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 1.77 (m, J = 9.4 Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS (M+1): 479.1.

Örnek 18. Bileşik No. 69 Preparasyonu

Adım-1: N-[3-kloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil] metansülfonamid sentezi

3-Kloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)aniline (506 mg, 1 mmol, 1 eşdeğeri) DCM içinde (18 mL) süspanse edilmektedir ve daha sonra TEA (808 mg, 4 eşdeğeri) ilave edilmektedir ve oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmaktadır. Karışım buz banyosu içinde muhafaza edilmektedir ve metil klorür (458 mg, 2 eşdeğeri) damla şeklinde ilave edilmektedir ve aynı sıcaklıkta 2 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon ¹H-NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon işlemi tamamlandıktan sonra, çözücü buharlaştırılmaktadır ve böylece arzu edilen bir katı olarak elde edilmektedir ki bu ilave saflaştırma işlemine gerek kalmadan bir sonraki adımda kullanılmaktadır.

30

Adım-2: 4-(4-bromo-2-tiyenil)-2-tert-bütül-piridin sentezi

2,4-Dibromotiyofen (150 mg, 0.62 mmol), 2-tert-bütül-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)piridin (242 mg, 1.5 eşd.) ve sodyum karbonat (164 mg, 1.54 mmol, 2.5 eşdeğeri/ 1.0 mL su içinde) dimetil formamid (5 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak

35

doldurulmaktadır ve 8 dakika boyunca nitrojen gazı kullanılarak havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.05 mmol) ve Xantfos (35.8 mg, 0.1 eşdeğeri) ilave edilmesinden sonra, karışım tekrar 3 dakika boyunca arındırılır ve 100 °C'ye gece boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulması sağlanmaktadır. su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham 4-(4-bromo-2-tiyenil)-2-tert-bütil-piridin elde edilmektedir, ki bu bir sonraki sentez adımıda ilave herhangi bir saflaştırma işlemine gerek kalmadan kullanılmaktadır.

10

Adım-3: N-[4-[5-(2-tert-bütil-4-piridin-3-tiyenil)-3-klorofenil]metansülfonamid sentezi

4-(4-Bromo-2-tiyenil)-2-tert-bütil-piridin (170 mg, 0.576 mmol, 1 eşdeğeri), N-[3-kloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil] metansülfonamid (286 mg, 1.5 eşdeğeri) ve sodyum karbonat (152 mg, 2.5 eşdeğeri) DMF içine (5 mL) 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 7 dakika boyunca nitrojen gazı kullanılarak havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0.1 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 3 dakika boyunca arındırılır ve ısıtılmaktadır. 100 °C'ye gece boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{4-[5-(2-tert-bütilpiridin-4-il)tiyofen-3-il]-3-klorofenil}metansülfonamid (64 mg) format tuzu olarak açık sarı katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). LCMS (M+1): 421.1.

20

25

Örnek 19. Bileşik No. 70 Preparasyonu

30

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil) 1,1,1-trifloro metan sülfonamid (200 mg, 0.527 mol) ve 2-(sikloheksilmetil) piridin-4-karbotiyamid (111.2 mg, 0.475 mol) etanol (10 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca ısıtılmaktadır. Elde edilen nihai reaksiyon karışımı azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(sikloheksilmetil)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-

35

il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (45 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.46-8.36 (m, 3H), 8.07 (d, j=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 7.3Hz, 2H), 1.88 (m, J = 10.9Hz, 1H), 1.76 (m 5H), 1.35 (m, 5H). LCMS (M+1): 516.1.

5

Örnek 20. Bileşik No. 71 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve naftalin-1-il-boronik asit (61.3 mg, 0.3571 mmol), sezyum karbonat (155 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine
10 doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında soğutulması sağlanmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir
15 (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(naftalen-1-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (40 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.69-8.60 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.6
20 (m, 3H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H). LCMS (M+1): 469.0.

Örnek 21. Bileşik No. 72 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 1H-indol-6-il-boronik asit (57.4 mg, 0.357mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine
25 doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra reaksiyon karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir
30 (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-
35 6-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (43 mg) sarı bir katı olarak elde

edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.10 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H). LCMS (M+1): 457.9.

5 Örnek 22. Bileşik No. 73 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 3-(benziloksi)-4-(triflorometil)fenilboronik asit (105.7 mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(4-{2-[3-(benziloksi)-4-(triflorometil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il} -3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (10 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.06-7.94 (m, 2H), 7.91-7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71-7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 4H), 3.33 (d, J = 15.4 Hz, 2H). LCMS (M+1): 593.2.

20

Örnek 23. Bileşik No. 74 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve bi-fenil-2-ilboronik asit (70 mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.238 mol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(2-fenil-fenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (18 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 3H). LCMS (M+1): 495.

35

Örnek 24. Bileşik No. 75 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve isokuinolin-4-ilboronik asit (61.7mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılır. Solüsyonun alt kısmında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(isokuinolin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (18 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 9.41 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98-8.12 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LCMS (M+1): 469.9.

Örnek 25. Bileşik No. 76 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazine (108 mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılır. Solüsyonun alt kısmında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (54.2 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H). LCMS (M+1): 518.06.

Örnek 26. Bileşik No. 77 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)isoksazol (79.6 mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca iletılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(dimetil-1,2-oksazol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (3.2 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS (M+1): 437.9.

Örnek 27. Bileşik No. 78 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 4-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil)benzensülfonamid (133 mg, 0.357 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca iletılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-[4-(2-kloro-4-triflorometansülfonamidofenil)-1,3-tiyazol-2-il]fenil}-4-metilbenzen-1-sülfonamid (35.2 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). LCMS (M+1): 588.

Örnek 28. Bileşik No. 79 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve (3,4-dimetoksi fenil) boronik asit (64.9 mg, 0.3571 mmol), sezyum karbonat (155 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulması sağlanmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılır. Süspansiyon altıda konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(3,4-dimetoksifenil)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (11 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). LCMS (M+1): 479.0.

Örnek 29. Bileşik No. 80 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 1H-indol-4-il-boronik asit (57.5 mg, 0.3571 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulması sağlanmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılır. Süspansiyon altıda konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (30 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H). LCMS (M+1): 457.7.

Örnek 30. Bileşik No. 81 Preparasyonu

Adım-1: 4-floro-2-(triflorometil)benzamid sentezi

5

Konsantre sülfürik asit (1.2 mL) ve glasiyel asetik asit (0.8 mL) içinde yer alan 4-floro-2-(triflorometil)benzonitril (100 mg, 0.528 mmol) çözeltisi 120 °C'de 0.5 saat EtOAc ile ekstrakte edilmektedir. Reaksiyon su ile seyreltilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (2x30 mL). Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece 80 mg 4-floro-2-(triflorometil)benzamid EtOAc beyaz katı olarak elde edilmektedir.

10

Adım-2: 4-floro-2-(triflorometil)benzenkarbotiyoamid sentezi

15

Toluen içinde yer alan (30 mL) 4-floro-2-(triflorometil)benzamid (500 mg, 2.414 mmol) çözeltisi ve Lawesson's Reaktifi (1.95 g, 4.821 mmol) 80 °C'de 1 saat boyunca EtOAc ile ekstrakte edilmektedir. Reaksiyon su ile seyreltilir (30 mL) ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (2x50 mL). Organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ve bu sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmaktadır (silika-jel, 230-400 ağ) ve bu işlemde %10 EtOAc /hekzan ayrıştırıcı kullanılmaktadır ve böylece 100 mg 4-floro-2-(triflorometil)benzenkarbotiyoamid sarı yapışkan bir bileşik olarak elde edilmektedir.

20

Adım-3: N-[3-kloro-4-[2-[4-floro-2-(triflorometil)fenil]tiyazol-4-il]fenil]-1,1,1-trifloro- metansülfonamid sentezi

25

Etanol (10 mL) içinde yer alan 4-floro-2-(triflorometil)benzenkarbotiyoamid (50 mg, 0.224 mmol) ve N-[4-(2-bromoasetil)-3-kloro-fenil]-1,1,1-trifloro-metansülfonamid (170 mg, 0.446 mmol) çözeltisi 70 °C'de 40 dakika boyunca EtOAc ile ekstrakte edilmektedir. Reaksiyon sulu doymuş NaHCO_3 çözeltisi (25 mL) ile seyreltilir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (2x50 mL). Birleştirilen organik katman Na_2SO_4 üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-[3-kloro-4-[2-[4-floro-2-(triflorometil)fenil]tiyazol-4-il]fenil]-1,1,1-trifloro-metansülfonamid (22 mg) EtOAc beyaz katı olarak elde edilmektedir. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4): δ (ppm): 7.98 (s, 1H), 7.81 (dd, J

30

35

= 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 7.53 (td, J = 8.4, 2.6 Hz 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H).

Örnek 31. Bileşik No. 82 Preparasyonu

5

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 2,3-dihidrobenezofuran-5-boronik asit (58.5 mg, 0.3571 mmol), potasyum karbonat (65 mg, 0.476 mmol), dimetil formamid (5 mL), su (0.5 mL) 2 boyunlu yuvarlak tabanlı şişe içine doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 100 °C'ye 18 saat boyunca iletılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında soğutulması sağlanmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (15 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 9.3 Hz, 2H). LCMS (M+1): 460.6.

20

Örnek 32. Bileşik No. 83 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve [3-(bromometil)fenil]boronik asit (61.3 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca iletılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında soğutulması sağlanmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[3-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (9 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H

30

35

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 - 7.79 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H). LCMS (M+1): 448.9.

5 Örnek 33. Bileşik No. 84 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve [2-(bromometil)fenil]boronik asit (56 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 10 100 °C'ye 18 saat boyunca iletilemektedir. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre 15 edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(hidroksimetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (25 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.3 20 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). LCMS (M+1): 449.1.

Örnek 34. Bileşik No. 85 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 25 mmol) ve [2-(1-piperidil)-4-piridil]boronik asit (53 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca iletilemektedir. Reaksiyon 30 karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır, su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (56 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR 35

(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.23 - 8.07 (m, 2H), 7.38 (s, 1H) 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 -7.09 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 1.60 (dt, J = 9.7, 5.7 Hz, 4H). LCMS (M+1): 504.0.

5 Örnek 35. Bileşik No. 86 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve (3-metil-4-piridil)boronik asit (35 mg, 0.0261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra, karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(3-metilpiridin-4-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (13 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H). LCMS (M+1): 434.4.

20

Örnek 36. Bileşik No. 87 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1H-pirol[2,3-b]piridin (63 mg, 0.0261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) eklendikten sonra, karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve ısıtılmaktadır 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-[3-kloro-4-(2-{1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid (37 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J =

35

8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H). LCMS (M+1): 459.5.

Örnek 37. Bileşik No. 37 Preparasyonu

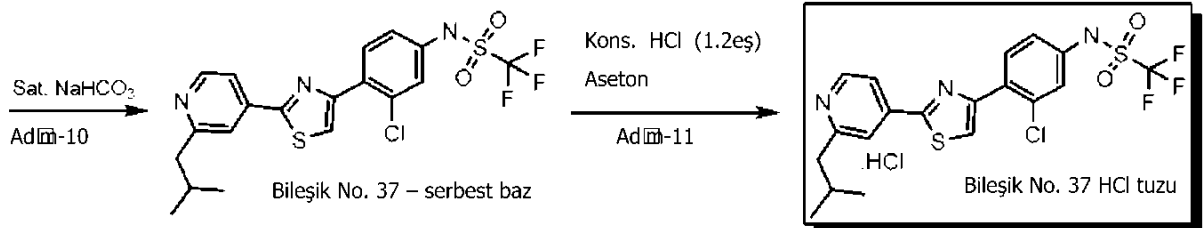
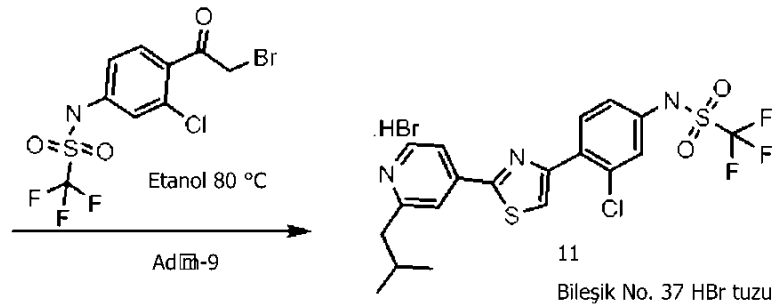
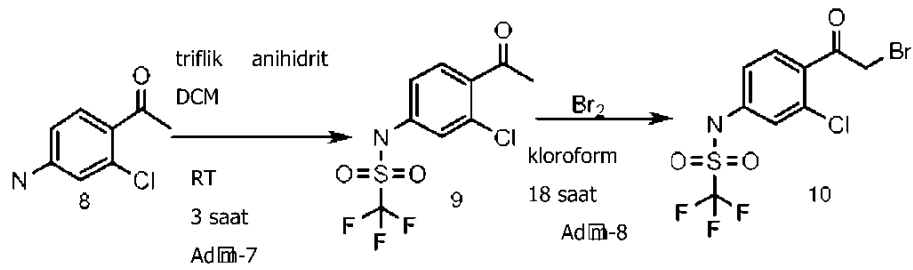
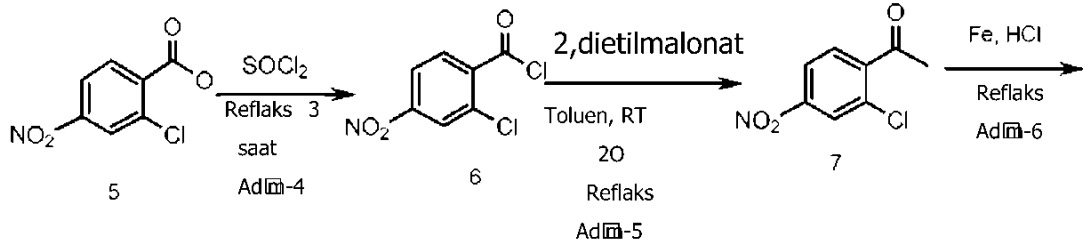
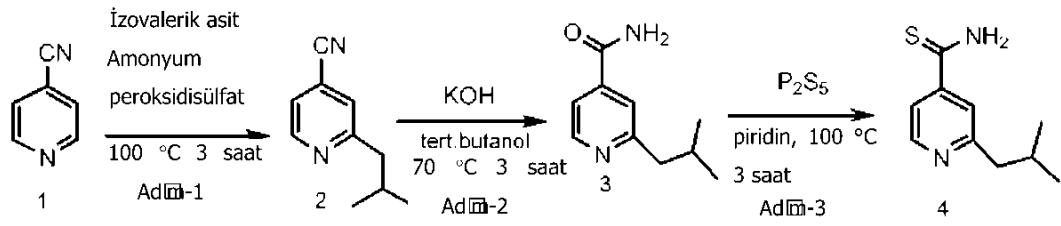
5

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (50mg, 0.132 mmol) ve 2-izo-bütilpiridin-4-karbotiyoamid (25.34 mg, 0.132mmol) EtOH içine doldurulmaktadır (10 mL) ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 1 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon karışımı konsantre edilmektedir ve ters evre HPLC vasıtasıyla saflaştırılmaktadır (Verim: 17 mg TFA tuzu). ¹H

10 NMR (TFA tuzu, CD₃OD) δ (ppm): 8.73 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.94 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 6H).

Bileşik No. 37'nin tam sentezi

15



Adım 1: 2-isobütilpiridin-4-karbonitril (2) sentezi

Su (210 mL) içinde yer alan 4-siyano piridin (**1**) (30 g, 0.288 mol, 1 eşdeğeri) süspansiyonuna, konsantre sülfürik asit (15.3 mL, 0.288 mol, 1 eşdeğeri) damla şeklinde ilave edilmektedir ve bu esnada sıcaklık 20-25 °C'de muhafaza edilmektedir. Berrak çözeltinin oluşmasından sonra, AgNO₃ (4.9 g, 0.028 mmol, 0.0001 eşdeğeri) ve müteakiben İzovalerik asit (160 mL, 1.47 mol, 5 eşdeğeri) reaksiyon karışımına ilave edilmektedir. Beyaz puslu bir çözelti oluşur. Su (90 mL) içinde çözünmüş amonyum peroksidisülfat (66 g, 0.288 mol, 1 eşdeğeri) daha sonra ilave edilmektedir. Siyah berrak bir çözelti oluşur. Reaksiyon karışımına daha sonra reflaksta 100 °C'de 3 saat ısıtılmaktadır. Reaksiyon TLC ile izlenmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımına bazlaştırılır (pH = 7-8) ve bu işlemde doymuş çözeltisi sodyum bikarbonat kullanılmaktadır ve EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x750 mL). Ekstraktlar birleştirilmektedir ve tuzlu su (3x300 mL) ile yıkanmaktadır ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır. Çözelti azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve ham ürün sütun kromatografi vasıfıyla saflaştırılmaktadır (silika jel: #100-200) ve bu işlemde %0-6 EtOAc (hekzan ayrıştırıcısında) kullanılmaktadır ve böylece 2-isobütilpiridin-4-karbonitril (**2**) (15 g (%32.5 verim)) açık sarı sıvı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d): δ (ppm): 8.78 - 8.63 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 2.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

Adım 2: 2-isobütilpiridin-4-karboksamid (3) sentezi

2-İzobütilpiridin-4-karbonitril (**2**) (15 g, 0.093 mol, 1 eşdeğeri) ve KOH (15.7 g, 0.281 mol, 3 eşdeğeri) tert-bütanol (160 mL) içinde çözündürülmektedir. Reaksiyon karışımına 70 °C'de 90 dakika karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ile izlenmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra, tert-bütanol azaltılarak basıncı altında çekilerek tortu su içinde çözündürülmektedir ve EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x275 mL). Ekstraktlar birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir. Ham ürün n-hekzan (3x200 mL) ile öğütülür. Tortuya dietil eter (50 mL) ilave edilmektedir ve daha sonra azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece 2-isobütilpiridin-4-karboksamid (**3**) (13.5 g (81.3 % verim)) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-d): δ (ppm): 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Adım 3: 2-isobütilpiridin-4-karbotiyoamid (4) sentezi

Piridin (135 ml) içinde yer alan 2-isobütilpiridin-4-karboksamid (**3**) (13.5 g, 0.075 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisine, P₂S₅ (8.45 g, 0.037 mol, 0.5 eşdeğeri) ilave edilmektedir. Reaksiyon 100 °C'de 3 saat sürmektedir. Reaksiyonun gelişimi TLC ile izlenmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra, piridin azaltılmış basınç altında buharlaştırılmaktadır. tortu su (100 mL) içinde çözündürülmektedir ve EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x250 mL). EtOAc ekstraktlar birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir. Elde edilen ham ürün n-hekzan (3x200 mL) ile öğütülür ve böylece 2-isobütilpiridin-4-karbotiyoamid (**4**) (8 g (%54.4 verim)) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (broad, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Adım 4: 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür (6) sentezi

Buz banyosu içinde yer alan iki boyunlu şişeye (1L) 2-kloro-4-nitrobenzoik asit (**5**) (50 g, 0.248 mol, 1 eşdeğeri) ilave edilmektedir. Tiyonil klorür (110 ml, 1.51 mol, 6.1 eşdeğeri) damla şeklinde 0 °C'de ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına getirilir ve daha sonra reflaksa sürmektedir. Isılama işlemi gece boyunca sürdürülür. Tiyonil klorür buharlaştırılmaktadır ve buz (yaklaşık 150 g) reaksiyon karışımına ilave edilmektedir. Sulu reaksiyon karışımı DCM ile ekstrakte edilmektedir (2x200 mL). DCM ekstraktlar birleştirilmektedir anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve vakum altında konsantre edilmektedir ve böylece 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür (**6**) (50 g (%91.7 verim)) açık sarı katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 8.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

Adım 5: 1-(2-kloro-4-nitrofenil)etanon (7) sentezi

Toluen içinde yer alan (300 mL) anhidrit magnezyum klorür (47 g, 0.214 mol, 0.7 eşdeğeri) süspansiyonu trietilamin (75.04 mL, 0.535 mol, 2.5 eşdeğeri) ve dietilmalonat (41.09 g, 0.257 mol, 1.2 eşdeğeri) ile uygulamaya alınmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 1.5 saat karıştırılmaktadır. Buna 2-kloro-4-nitrobenzoil klorür (**6**) (47 g, 0.214 mol, 1 eşdeğeri) damla şeklinde ilave edilmektedir (ilave etme işlemi sırasında 50 °C'ye kadar ekzotermik reaksiyon gözlemlenir). Toluen (50 mL) burada 2-kloro-4-nitrobenzoil klorürün tamamen reaksiyon karışımına ilave edilmesinde kullanılmaktadır. Reaksiyon karışımında sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir.

Başlangıç materyalinin tamamen tükenmesinden sonra, konsantre hidroklorik asit (%35 çözelti) (300 mL) ilave edilmektedir ve üst toluen katman ayrıştırılmaktadır. Toluene azaltılmış basıncı altında 50 °C'nin altında buharlaştırılmaktadır. Tortuya DMSO (200 mL) ve su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım 160 °C'de 12 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve su (40 mL) ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x200 mL). EtOAc ekstraktlar birleştirilmektedir ve tuzlu su çözeltisi (3x300 mL) ile yıkanmaktadır ve anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır. EtOAc katman konsantre edilmektedir ve böylece 1-(2-kloro-4-nitrofenil) etanon (**7**) (43 g (%84 verim)) sarı sıvı olarak elde edilmektedir ki bu soğutulduktan sonra katılaşır. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).

Adım 6: 1-(4-amino-2-klorofenil) etanon (**8**) sentezi

1-(2-Kloro-4-nitrofenil) etanon (87.8 g, 0.43 mol, 1 eşdeğeri) metanol (600 mL) içine doldurulmaktadır. Reaksiyon karışımı 70 °C'ye ısıtılmaktadır ve konsantre HCl (131 mL, 1.29 mol, 3 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. İlave etme işleminden sonra, demir tozu (98.2 g, 1.75 mol, 4 eşdeğeri) dört kısım halinde 5 dakikalık aralıklarla ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı 70 °C'de 7 saat boyunca ısıtılmaktadır ve reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Reaksiyon işlem tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına getirilir ve daha sonra selit yatağı ile filtre edilmektedir. Filtrat azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve selit yatağı EtOAc ile yıkanmaktadır ve böylece tekrar ham ürün elde edilmektedir. Her iki kısım birleştirilmektedir ve su (200 mL) ilave edilmektedir. EtOAc katman ayrıştırılmaktadır ve sulu katman EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (2x500 mL). Birleştirilen organik katman anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün (57 g) elde edilmektedir. Bu ham ürün pentan içinde çökelir ve böylece 1-(4-amino-3-metoksifenil) etanon (**8**) (50g (%67 verim)) pembe katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

Adım 7: N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**9**) sentezi

DCM içinde (600 mL) triflik anhidrit (75.1 g, 0.266 mol, 1.5 eşdeğeri) çözeltisi 0 °C'ye soğutulmaktadır. Piridin (23.4 mL, 0.266 mol, 1.5 eşdeğeri) damla şeklinde sürekli karıştırılarak 30 dakika içinde ilave edilmektedir. Reaksiyon karışımı aynı sıcaklıkta 1 saat

boyunca karıştırılmaktadır DCM içinde (400 mL) 1-(4-amino-2-klorofenil)etanon (**8**) (30 g, 0.177 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisi damla şeklinde ilave edilmektedir ve sürekli karıştırılarak sıcaklığı 0 °C'de 45 süre zarfında muhafaza edilmektedir. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına getirilir ve oda sıcaklığında 1 karıştırılmaktadır Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. İşlem tamamlandığında, buzlu su (500 mL) ilave edilmektedir ve DCM katmanı ayrıştırılmaktadır Sulu katman DCM (2x100 mL) ile tekrar ekstrakte edilmektedir. DCM ekstraktları birleştirilmektedir ve buzlu su (2x500 mL) ile yıkanmaktadır DCM katmanı anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında 40 °C'nin altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir. Dietil eter (200 mL) ve pentan (600 mL) karışımına ilave edilmektedir ki bu karışım 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır Karışım filtre edilmektedir ve filtrat konsantre edilmektedir ve pentan içinde öğütülür ve böylece N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**9**) (28 g (%52.8 verim)) açık pembe katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.21(m, 1H), 2.66 (s, 3H).

Adım 8: N-(4-(2-bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (10) sentezi

Kloroform (600 mL) içinde yer alan N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**9**) (21 g, 0.07 mol, 1 eşdeğeri) çözeltisi 0 °C'ye soğutulmaktadır S₂O₈²⁻ bromür (2.9 mL, 0.004 mol, 0.8 eşdeğeri) kloroform (400 mL) içinde damla şeklinde 40 dakikada ilave edilmektedir, reaksiyon sıcaklığı 0-10 °C'de muhafaza edilmektedir. Karışım oda sıcaklığına getirilir ve daha sonra oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmaktadır Reaksiyon TLC ve NMR ile izlenmektedir. Başlangıç materyalinin ve arzu edilen bileşiğin ve de bir miktar N-(3 - kloro-4-(2,2-dibromoasetil)fenil)-1,1,1 -triflorometansülfonamid (dibromo safı) görülmektedir. Doymuş çözeltisi sodyum tiyosülfat (200 mL) ilave edilmektedir ve kloroform katmanı ayrıştırılmaktadır Sulu katman kloroform (2x100 mL) ile ekstrakte edilmektedir. Ana kloroform katmanı ve kloroform ekstraktları birleştirilmektedir, anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basınç altında konsantre edilmektedir. Berrak sıvı tortu olarak elde edilmektedir. Buna ilave edilmektedir dietileter (50 mL) ve pentan (250 mL) ve karışım 10 dakika karıştırılmaktadır Reaksiyon karışımı filtre edilmektedir ve filtrat konsantre edilmektedir. Elde edilen ham ürün pentan ile öğütülür (~50 mL) ve böylece beyaz bir katı elde edilmektedir. Bu beyaz katı filtre edilmektedir ve vakum altında kurutulmaktadır ve böylece N-(4-(2-bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**10**) (20 g) elde edilmektedir ki bu yaklaşık %35 başlangıç materyali yani N-(4-asetil-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**9**) elde edilmektedir (NMR). Ürünlerin karışımı bir sonraki adımda

ilave herhangi bir saflaştırma yapmadan kullanılmaktadır. ¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ (ppm): 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 -7.27 (m, 1H), 4.51 (s, 2H).

Adım 9: N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (11) sentezi

N-(4-(2-Bromoasetil)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**10**) (15.5 g, 0.041 mol, 1 eşdeğeri) ve 2-isobütilpiridin-4-karbotiyoamid (5.2 g, 0.027 mol, 0.65 eşdeğeri) etanol (40 mL) içine doldurulmaktadır ve reaksiyon karışımı 80 °C'de 30 dakika boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutulmaktadır ve 0 °C'de 30 dakika boyunca karıştırılmaktadır. Elde edilen katı filtrasyon vasıtasıyla izole edilmektedir ve soğuk etanol (2x5 mL) ile yıkanmaktadır. Elde edilen katı vakum altında kurutulmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**11**) (10.2 g (%53.6 verim)) hidrobromür tuzu olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*): δ (ppm): 8.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.57 -8.45 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). UPLC: Yöntemde, Sütun Tipi : ACKUITY BEH SIYELD C18, Sütun Kimlik: 2.1*50 mm, 1.7µ; Akış Hızı 0.35 mL/dakika, Mobil Evre A: 0.05% TFA; Mobil Evre B: asetonitril. Gradyan: %10 B ila %50 B 1 dakikada, 0.5 dakika bekletin, %50 B ila %90 B 0.1 dakika içinde, 1 dakika boyunca bekletin, %90 B ila %10 B 0.4 dakika içinde, 2.66 dakika bekleme süresince bileşik ayrıştırılmaktadır.

Adım 10: N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid –serbest baz (12) sentezi

N-(3-Kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid hidrobromür salt (**11**) (88.5. g) bir şişeye doldurulmaktadır ve doymuş çözeltisi sodyum bikarbonat (300 mL) ilave edilmektedir ve böylece pH derecesi hafifçe bazik olur (pH=7-8). EtOAc (3x500 mL) ilave edilmektedir ve reaksiyon karışımında sıcaklığında berrak oluncaya kadar karıştırılmaktadır. Organik katman ayrıştırılmaktadır ve su (50 mL) ile yıkanmaktadır. EtOAc katmanı anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve konsantre edilmektedir ve böylece N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (**12**) (46.3g (%61 verim)) serbest baz olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*): δ (ppm): 8.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 8.6,

6.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Adım 11: N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid Hidroklorür (13) sentezi

5

N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid– serbest baz **(12)** (46.4 g, 0.097 mol, 1 eşdeğeri) aseton (1.5 L) içine doldurulmaktadır ve oda sıcaklığında 5-10 dakika berrak bir çözelti elde edilinceye kadar karıştırılmaktadır. Aseton (85 mL) içinde yer alan konsantre hidroklorik asit [$\sim$ %35 v/v] (13.3 mL, 0.126 mol, 1.3 eşdeğeri) çözeltisi damla şeklinde sürekli karıştırılarak ilave edilmektedir. İlave edildikten sonra, reaksiyon karışımının pH 1-2 elde edilmektedir. Reaksiyon karışımının 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaktadır. Elde edilen katı vakum altında filtre edilmektedir ve aseton (3x100 mL) ile yıkanmaktadır (yıkama işlemi vakum olmadan ve katı ile aseton absorbe edilmektedir edilmesi gerçekleşir ve çözücü vakum filtreleme yoluyla çıkarılır). Yıkama işlemi filtrate renksiz oluncaya kadar sürdürülür. Elde edilen açık sarı katı azaltılmış basınç altında 50 °C'de 2 saat boyunca kurutulmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-(2-(2-isobütilpiridin-4-il)tiyazol-4-il)fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid - hidroklorür salt (13) (44 g (%88 verim)) elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ (ppm): 8.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.58 - 8.45 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6H). Erime noktası 165 °C - 173 °C (FB). LCMS - (M+1):475.9 (99.5%). Yöntem, sütun tipi: HYPERSILGOLD, C18, Sütun Kimliği: 4.6*50 mm, 5 dakika; Mobil Evre A: 0.05% formik asit/H₂O içinde; Mobil Evre B: 0.01% formik asit /asetonitril içinde. Gradyan: %10 B ila %90 B, 0.2 ila 2 dakika, bekletme süresi 2.5 dakika, %10 B 0.1 dakika. Akış 0.7 mL/dakika. Arzu edilen bileşik bekleme süresi 4.514 dakikadır UPLC - Yöntemde, sütun tipi: ACKUITY BEH C18; Sütun Kimliği: 2.1*50 mm, 1.7m; Akış H₂O 0.35 mL/dakika. Mobil Evre A: %0.05 TFA Mobil Evre B: Asetonitril, Gradyan: %10 B ila %90 B /2.5 dakikada, 1 dakika boyunca bekletin, %90 B ila %10 B /0.3 dakikada. Arzu edilen bileşik bekleme süresi 2.793 dakika. Erime noktası 220 °C - 227 °C (Hidroklorür salt).

30

Örnek 38. Bileşik No. 88 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve [3-(1-piperidil)fenil]boronik asit (53 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4mL), su(1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak

35

doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd-asetat (8 mg, 0.035 mmol) ve xantfos (27.5 mg, .0476 mmol) ilave edildikten sonra, karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulmaktadır. su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[3-(piperidin-1-il)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (25 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.23 (s, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 3H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.01 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 1.80 (q, J = 6.0 Hz, 2H). LCMS (M+1): 502.5.

Örnek 39. Bileşik No. 89 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve [5-floro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-triisopropil-silane (109 mg, 0. 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulmaktadır. su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılmış basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-[3-kloro-4-(2-{5-floro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid (35 mg) beyaz renkli katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.10 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H). LCMS (M+1): 477.1.

Örnek 40. Bileşik No. 90 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380mmol) ve benzotiyofen-3-ilboronik asit (47 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63

mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{4-[2-(1-benzotiyofen-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]-3-klorofenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (59 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H). LCMS (M+1): 475.

15 Örnek 41. Bileşik No. 91 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 1-[[5-floro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenil]metil]pirrolidin (80 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) karışım eklendikten sonra, tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve ısıtılmaktadır 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılma basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[4-floro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (80 mg) açık kırmızı katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.11 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H). LCMS (M+1): 521.4.

Örnek 42. Bileşik No. 92 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve N-siklopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)piridin-3-amin (76 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca iletilemektedir. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-(3-kloro-4-{2-[2-(siklopentilamino)piridin-4-il]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-1,1,1-triflorometansülfonamid (96 mg) sarı bir katı olarak elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 4.11 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 6.6 Hz, 2H), 1.71 (tt, J = 24.6, 11.7, 6.0 Hz, 4H). LCMS (M+1): 503.8.

Örnek 43. Bileşik No. 93 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1,1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)-1H-indol (64 mg, 0.261 mmol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazıyla havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım tekrar 2 dakika boyunca saflaştırılmaktadır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca iletilemektedir. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığına soğutulmaktadır su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltılarak basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-{3-kloro-4-[2-(1H-indol-3-il)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-1,1,1-triflorometansülfonamid (42 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H). LCMS (M+1): 458.3.

Örnek 44. Bileşik No. 94 Preparasyonu

N-(4-(2-Bromotiyazol-4-il)-3-klorofenil)-1,1, 1-triflorometan sülfonamid (100 mg, 0.2380 mmol) ve 4-kuinolil boronik asit (61.7 mg, 0.3571 mol), sodyum karbonat (63 mg, 0.595 mmol), dimetil formamid (4 mL), su (1.0 mL) içine 25 mL cam şişe kullanılarak doldurulmaktadır ve 5 dakika boyunca nitrojen gazı ile havalandırılır. Pd(PPh₃)₄ (27.4 mg, 0.0238 mmol) ilave edildikten sonra karışım 2 dakika boyunca tekrar arındırılır ve 100 °C'ye 18 saat boyunca ısıtılmaktadır. Reaksiyon LCMS ile izlenmektedir. Reaksiyon karışımında sıcaklığın soğutulması sağlanmaktadır. su (10 mL) ilave edilmektedir ve karışım EtOAc ile ekstrakte edilmektedir (3x25 mL). Birleştirilen organik katman su ile yıkanmaktadır (4x30 mL), anhidrit sodyum sülfat üzerinde kurutulmaktadır ve azaltıcı basıncı altında konsantre edilmektedir ve böylece ham bir ürün elde edilmektedir ki bu ters evre HPLC ile saflaştırılmaktadır ve böylece N-[3-kloro-4-[2-(4-kuinolil)tiyazol-4-il]fenil]-1,1,1-triflorometansülfonamid (37 mg) beyaz bir katı elde edilmektedir. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.64 (s, 1H). LCMS (M+1): 445.3.

Örnek 45. Bileşik Nolar . 6-36, 38-56, ve 95-152 Preparasyonu

Bileşik nolar 6-36, 38-56 ve 95-152, yukarıda verilen Genel Yöntemler ve Örneklerle benzer koşullar kullanılarak hazırlanabilmektedir.

Örnek B1. SREBP2 Hücre Bölünmesi Üzerinde Bileşiklerin Etkisi ve HEPG2 Hücrelerinde Hücre Canlılığı

HEPG2 hücrelerinde ortalama SREBP2 hücre bölünmesi, Tablo 1'de açıklanan bileşiklerin varlığında ölçülmüştür. HepG2 hücreleri, %10 FBS ile takviye edilmiş DMEM içinde 6 kuyucuklu plakada kuyucuk başına 500,000 hücrede tohumlanmıştır. Kültürde 2 günden sonra, hücreler, FBS olmadan DMEM'de 1 gün boyunca bileşikler (20 µM) ile işlem görmüştür. Western-blotlar aktine göre normalize edilmiştir.

Yaşayabilirlik ölçümleri için, HepG2 hücreleri, %10 FBS ile takviye edilmiş DMEM içinde 96 kuyucuklu plakada kuyucuk başına 5,000 hücrede tohumlanmıştır. Kültürde 1 günden sonra, hücreler, FBS olmadan DMEM'de 3 gün boyunca bileşikler (20 µM & 5 µM) ile işlem görmüştür. Yaşayabilirlik MTS ile ölçülmüştür. Bileşiklerle işlem (20µM & 5µM), FBS'siz ortamda gerçekleştirilmiştir ve yaşayabilirlik MTS ile ölçülmüştür.

Sonuçlar, Tablo 3'te, 20 µM inhibisyon yüzdesi olarak ve Tablo 4'te, 5 µM inhibisyon yüzdesi olarak gösterilmiştir.

Tablo 3 (20 µM)		
Bileşik No.	Ortalama SREBP2 dilinimi (% İnhibisyon, n=3)	Ortalama Yaşayabilirlik (% İnhibisyon, n=3)
1	73.7	92.07
2	73	80.5
4	96.07	94.38
5	81.7	99.2
37	94.59	95.03
57	46.9	56.4
58	29.4	67.9
59	60.6	99.8
60	99.0	100.0
61	2.0	43.0
62	0.0	0.0
63	39.0	47.0
64	97.0	100.0
66	0.0	11.0
67	3.0	20.0

5

Tablo 4 (5 µM)		
Bileşik No.	Ortalama SREBP2 dilinimi (% İnhibisyon, n=3)	Ortalama Yaşayabilirlik (% İnhibisyon, n=3)
37	75	94
70	73	100
71	77	97
72	61	94
73	64	99
74	76	97
75	55	88
76	7	3
77	56	41
78	38	87
79	65	74
80	90	86
81	44	88
82	77	82
83	2	0

84	20	18
85	82	93
86	54	27
87	50	9
88	90	19
89	53	5100
90	64	99
91	16	4
92	59	94
93	28	82
94	35	84
95	39	86

Bileşik #37, **Şekil 1’de** gösterildiği gibi, 4.6 μ M SREBP2 bölünmesi ve 2.15 μ M Yaşayabilirlik için bir IC₅₀ elde etmek üzere çeşitli konsantrasyonlarda ayrı ayrı test edilmiştir.

5 Örnek B2. Bir insan LnCap ksenogrefti üzerinde bileşiklerin etkisi.

LnCap hücreleri, erkek çıplak farelere aşılanmıştır. Hayvanlar, tümör boyutu 100mm³’e ulaştığında 3 tedavi grubuna (grup başına n=10) dağıtılmıştır. Bir grup günde iki kez vehikül çözeltisi ile oral gavajla işlem görmüştür, ve başka bir grup 40 mg/kg/po/bid bileşiği #37’de işlem görmüştür. Tümör hacmi, deney süresince (4 hafta) haftada iki kez çap ölçer ölçümleriyle ölçülmüştür. Sonuçlar **Şekil 2’de** gösterilmektedir.

Örnek B3. Çeşitli hücre dizilerindeki bileşiklerin etkisi.

15 Sitotoksosite ve IC₅₀ belirlenmesi

Hücre plağı Hücreler, %10 normal FBS’li ortamda kültürlenmiştir. Logaritmik büyüme periyodu sırasında hücreler sırasıyla toplanmıştır ve Countstar kullanılarak sayılmıştır. Hücreler iki gruba ayrılmıştır: bir takım ortam + %5 normal FBS içinde kültürlenmiştir ve diğer takım ortam + %5 LDFBS (lipidi azaltılmış FBS) içinde kültürlenmiştir. Hücre konsantrasyonları günlük CTG deneyi için ilgili kültür ortamı ile 2.22x10⁴ hücre/mL’ye ayarlanmıştır (Hücre yoğunluğu, gerçek çalışmadan önce optimize edilmiştir; testte kullanılan hücre yoğunluğu, farklı hücre dizileri için değişebilmektedir). Her bir serum koşulu için, 3-günlük CTG deneyi için 2x10³ hücre/kuyucuk son hücre yoğunluğu ile iki 96-kuyucuklu plakaya (plaka A ve B) 90 μ l hücre süspansiyonu ilave edilmiştir (Hücre yoğunluğu, aslında

çalışmadan önce optimize edilmiştir; testte kullanılan hücre yoğunluğu farklı hücre dizileri için değişiklik gösterebilmektedir). T0 okuması için plaka A grubunun her kuyucuğuna 10 µl kültür ortamı eklenmiştir. Tüm kaplar %5 CO2 ile 37°C'de nemli inkübatörde bir gece inkübe edilmiştir (A ve B grupları).

5

0. gün: T0 okuma: Plaka A grubu için, CellTiter-Glo® Reaktif her kuyucukta bulunan hücre kültürü ortamına eşit hacmine eklenmiştir (örneğin, 96-kuyucuklu bir plaka için 100 µl'lik ortam içeren 100 µl'ye reaktif ilave edin). İçerikler, hücre lizisini kolaylaştırmak için bir yörüngel çalkalayıcıda 2 dakika karıştırılmıştır. Plakanın, lüminesan sinyali stabilize etmek için 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmesi sağlandı. Not: Standart plakalardaki düzensiz lüminesan sinyal, çoklu duvar plakalarında sıcaklık gradyanları kenar etkileri veya hücrelerin düzgün olmayan tohumlanmasından kaynaklanabilmektedir. Her bir plakanın tabanına bir Backseal siyah etiket yapıştırılmıştır. EnVision Multi Label Reader kullanılarak lüminesan kaydedilmiştir (T0).

15

0. gün: bileşik işlemi: Test bileşikleri ve pozitif kontroller, Test Ürünü Seyreltme haritasında belirtilen konsantrasyonda stok çözeltisi olarak PBS ile çözündürülmüştür. DMSO'da bir 500x çözeltisi hazırlanmıştır, daha sonra uygun kültür ortamı (1:50) ile 10x kez çalışan çözeltiler halinde seyreltilmiştir. Plaka aşılama haritasına göre her bir kuyucuğua (her ilaç konsantrasyonu için üç kez) 10µl (10x) ilaç çözeltisi dağıtılmıştır. Test plakaları 3 gün boyunca nemlendirilmiş inkübatörde 37 °C'de %5 CO2 ile inkübe edilmiştir.

20

3. gün: Plaka B grubu okuma. CellTiter-Glo® Reaktif, her bir kuyucuk içinde mevcut olan eşit hacimde hücre kültür ortamına eklenmiştir (örneğin, 96-kuyucuklu bir plaka için 100 µl'lik ortam içeren 100 µl'ye reaktif ilave edin). İçerikler, hücre lizisini kolaylaştırmak için bir yörüngel çalkalayıcıda 2 dakika karıştırılmıştır. Plakanın, lüminesan sinyali stabilize etmek için 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmesi sağlandı. Not: Standart plakalardaki düzensiz lüminesan sinyal, çoklu duvar plakalarında sıcaklık gradyanları kenar etkileri veya hücrelerin düzgün olmayan tohumlanmasından kaynaklanabilmektedir. Her bir plakanın tabanına bir Backseal siyah etiket yapıştırılmıştır. EnVision Multi Label Reader kullanılarak lüminesans kaydedin. Her hücre dizisi için her bir bileşik için IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Şekil 3'te Bileşik #37 için gösterilmektedir.

30

Örnek B4. Temsili bileşikler için PK verisi.

35

Standart PK parametreleri, Fare ve Köpek için Bileşik #37'de toplanmıştır (**ŞEKİL 4A**) ve köpek (**ŞEKİL 4B**). İlave bileşikler için veri toplanmıştır ve Tablo B4'te gösterilmektedir:

Tablo B4: Temsilci bileşikler için PK parametreleri

Cpd No.	i.v. @ 2 mg/kg					p.o. @ 10 mg/kg				Biyoyararlanım (%)
	C _{max} (µM)	AUC _{last} (µM*h)	Terminal t _{1/2} (s)	CL(L/s/kg)	V _d (L/kg)	C _{max} (P-M)	t _{max} (h)	AUC _{last} (µM*h)	Terminal t _{1/2} (s)	
5	10.2	41	2.51	0.095	0.345	20.3	1	302	6.96	%149.0
60	3.38	12.6	3.08	0.288	1.28	6.58	4	57.1	>8s	%90.20
64	7.13	38.5		0.055	1.95	32.1	24	526	>8s	%273
70	4	2.2	1.1	3.28	5.22	2.2	0.5	5.19	1.04	%46.4
71	3.57	13.6	3.5	0.251	1.27	7.57	4	51.5	>8s	%75.9
80	3.63	8.94	2.8	4.25	1.72	20.6	4	130	>8s	%291.0
82	12.6	25.4	3.64	0.137	0.719	25.8	4	175	>8s	%138.0
85	0.241	0.655	4.08	4.63	27.3	0.45	2	2.27	>8s	%69.3
88	3.44	10.6	3.35	0.3	1.45	8.41	2	51.5	>8s	%96.8

Örnek B5. Bir insan in-vivo MDA-MB-453 ksenogrefi üzerinde bileşiklerin etkisi.

Hücre dizisi: İnsan meme kanseri hücre dizisi MD-MB-453, ATCC'den (Manassas, VA) satın alınmıştır. Hücreler, %10 fetal serumu, penisilin streptomisin, L-glutamin ve sodyum piruvat içeren L-15 ortamında atmosferik CO₂'de büyütülmüştür. Hücreler dönüş hızında yavaşlatılmış ve katkı maddeleri olmaksızın serumsuz ortamda 6.0E07 hücre/mL konsantrasyonunda yeniden süspansiyon edilmiştir, daha sonra Matrigel™ (Trevigen, Gaithersburg, MD) ile 1:1 oranında birleştirilmiştir.

10 DHT peletlerinin cerrahi implantasyonu: Kastrasyondan bir hafta sonra, hayvanlar bir izofluran ve oksijen karışımı ile uyandırılmıştır ve cerrahi alan iyot ve alkol kullanılarak sterilize edilmiştir. Her hayvan, kulak ve omuz arasındaki boyun yanıl tarafında 12.5 mg 5 α -DHT 60 günlük yavaş salınan peletler (Amerika'nın Yenilikçi Araştırmaları, Sarasota, FL) ile implante edilmiştir. Deri 6-0 ipek dikiş ile kapatılmıştır.

15 Ortotopik hücrelerin enjeksiyonu: Pelet implantasyonundan iki gün sonra, fareler yeni hazırlanmış MD-MB-453: Matrigel karışımına fare başına 200 μ L (6.0E06 hücre) ile 4 memeli yağ pedinin nipelinin altına enjeksiyon ile aşılanmıştır. Tüm prosedürler, HEPA filtreli laminar akış odalarında gerçekleştirilmiştir.

20 Çalışma planı Tümörler yaklaşık 100 mm³'lük bir ortalama hacme ulaştığında, yerleşik tümörler ve orta vücut ağırlığına sahip altmış hayvan, 6 tedavi grubuna (Grup 1 ile 6, her biri n=10 fare) dağıtılmıştır. Grup 1, günde bir kez araçla (%20 HPBCD) işlem görmüştür. Gruplar 2 ile 5, günde bir kez (sırasıyla) 1, 3, 10 veya 30 mg/kg olarak Bileşik #37 ile işlem görmüştür. Grup 6, günde iki kez (~8 ila 10 saat aralyla 10 mg/kg olarak Bileşik #37 ile işlem görmüştür. Tüm işlemler 5 mL/kg'lık bir doz hacminde oral gavaj (PO) olarak uygulanmıştır. Dozlar, evreleme gününden başlayarak uygulanmıştır ve 42 gün boyunca devam etmiştir (Gün 0 ila 41).

30 Tümör hacmi, deney süresince (4 hafta) haftada iki kez çap ölçer ölçümleriyle ölçülmüştür. Sonuçlar, Şekil 5'de gösterilmektedir.

Örnek B6. İn-vivo LnCAP insan prostat adenokarsinoma ksenogrefti üzerinde bileşiklerin etkisi.

35

SCID farelerinde LnCap Kanser Xenograft üzerinde Bileşik #37'nin bir etkililik çalışması MuriGenics, Inc. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları: Doksan beş erkek bej Ciddi Kombine Bağışıklık Yetmezliği (SCID)

5 fareleri, 6 ila 7 haftalık fareler olarak Charles River'dan (Hollister, CA) satın alınmıştır. Erişimden sonra, hayvanların iyi durumda olduğundan emin olmak ve kafes başına 5 tane yerleştirmek için bir klinik muayene yapıldıktan sonra, hayvanlar bir elektronik terapi (Ohaus SCOUT® PRO, Parsippany, NJ) kullanılarak tartılmıştır. Hayvanlar, Modüler Hayvan Kafesleme Sistemi (MACS) tam havalandırma kemirgen yuvası sisteminde (Alternatif Tasarım, 10 Arkansas) HEPA ile filtrelenmiş bir ortamda muhafaza edilmiştir. Hayvan odaları kontrolleri, sıcaklıkla nemli ve bağıl nem 22 °C ± 4 °C ve %50 ± %20 seviyelerinde tutmaya ayarlanmıştır. Barınak odaları 12:12 ışık/karanlık döngüsünde idi. Kafesler otoklavlanmıştır. Su otoklavlanmıştır ve her şişeye istenildiği kadar su şişeleri araçla sağlanmıştır. İşlenmiş 2016 Teklad Global %16 Protein Kemirgen Diyeti ve işlenmiş katmanlaşma 15 7090A SaniChip Harlan Teklad'dan (Hayward, CA) elde edilmiştir.

Bileşik formülasyonu: Bileşik #37'nin doz süspansiyonları 5.0, 15.0, 50.0 ve 150 mg/mL'de %20 HPCD içinde (sıcaklıkla uygulama için 1, 3, 10 ve 30 mg/kg (mg/kg)) formül haline getirilmiştir. Belirli bir şekilde, vehikül ölçülen miktarda test ürünü tozu içeren bir şişe 20 içine dağıtılmış ve viyal vorteksenmiştir ve test ürünü yaklaşık 5 ila 15 dakika tamamen askıya alınana kadar ultrasonik banyoda tutulmuştur. Şişe içerikleri daha sonra ilave vehikül ile gereken hacme getirilmiştir ve çözelti vorteksenmiştir ve ilave 2 ila 5 dakika süreyle ultrasonik banyoda tutulmuştur. Dozlama süspansiyonları (%20 HPCD'deki test ürünü) yeni olarak hazırlanmış ve formülasyonun bir saati içinde kullanılmıştır.

25

Hücre dizisi: İnsan prostat adenoma kanser hücre dizisi, LnCaP, ATCC'den (Manassas, VA) satın alındı. Hücreler %10 fetal serumu içeren 1640 RPMI'de büyütülmüştür. Hücreler dönüş hızında yavaşlatılmış ve katkı maddeleri olmaksızın serumsuz ortamda 5.0E07 hücre/mL konsantrasyonunda yeniden süspanse edilmiştir, daha sonra Matrigel™ (Trevigen, 30 Gaithersburg, MD) ile 1:1 oranında birleştirilmiştir.

Hücrelerin enjeksiyonu: Öngörülen dozlama başlangıcından yaklaşık 5 hafta önce, her bir fare yeni hazırlanmış LnCaP:Matrigel karışımı (50:50) başına 200 µL (5.0E06 hücre) ile sol tarafa enjeksiyon yoluyla izofluran anestezisi altında implante edilmiştir. Tüm prosedürler, 35 HEPA filtreli laminar akış odalarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma planı Çalışma planı ve tüm grupların tedavileri B6’da gösterilmektedir.

Tablo B6. Çalışma Planı

Grup	Tedavi Fazı (Günler 0 ila 39)			
	Madde	Doz (mg/kg, PO)	Frekans	n
1	Vehikül	0	QD	10
2	Bileşik #37	1	QD	10
3	Bileşik #37	3	QD	10
4	Bileşik #37	10	QD	10
5	Bileşik #37	30	QD	10
6	Bileşik #37	10	BID	10

Tümörler yaklaşık 100 mm³’lük bir ortalama hacme ulaştığında, yerleşik tümörler var orta
5 vücut ağırlığına sahip altmış hayvan, 6 tedavi grubuna (Grup 1 ila 6, her biri n=10 fare)
dağıtılmıştır. Grup 1, günde bir kez araç ile tedavi edilmiştir. Gruplar 2 ila 5, günde bir kez
Bileşik #37 ile (sırasıyla) 1, 3, 10 veya 30 mg/kg ile işlem görmüştür. Grup 6, günde iki kez
(~8-10 saat aryla) Bileşik #37 ile 10 mg/kg olarak işlem görmüştür. Tüm işlemler 5
mL/kg’lık bir doz hacminde oral gavaj (PO) olarak uygulanmıştır. Dozlar, evreleme gününden
10 başlayarak uygulanmıştır ve 40 gün devam etmiştir (Günler 0 ila 39).

Vücut ağırlıkları bir elektronik terazi (Ohaus SCOUT® PRO) kullanılarak haftada iki kez
ölçülmüştür. Tümör boyutları dikey küçük boyut (W) ve ana boyutu (L) ölçmek için mikro
çap ölçerler (Mitutoyo, Aurora, Illinois) kullanılarak haftada iki kez ölçülmüştür. Tümör
15 hacmi (mm³) $L \times W \times H/2$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

39. günde son doz uygulamasından 1 saat sonra, hayvanlar son kardiyosentez ve ötanaziye
tabi tutuldu. Her bir hayvan için, K₂EDTA plazması olarak kan toplanmıştır. 2 bölüme
ayrılmıştır (her biri minimum 50 µL) ve -80 °C’de dondurulmuştur. Her bir hayvandan bir
20 kısımlı, test ürünü maruziyetinin değerlendirilmesi için Integrated Analytical Solutions, Inc.’e
(Berkeley, CA) gönderilmiştir; kalan kısım, müşteriden daha fazla talimat bekleyen
MuriGenics’te -80 °C’de tutulmuştur. Otopside, son vücut ağırlıkları kaydedilmiştir ve tümörler
çıkartılmış, tartılmış ve ikiye ayrılmıştır. Her bir numunenin ayrı ayrı kuru buz üzerinde flaş
ile dondurulmuştur ve -80 °C’de saklanmıştır ya da daha ileri analizleri bekleyen %10 nötr
25 tamponlu formalin (NBF) içinde sabitlenmiştir.

İstatistiksel analiz: Tanımlayıcı ve çıkarımsal analizler, Excel 2010’un (Microsoft,

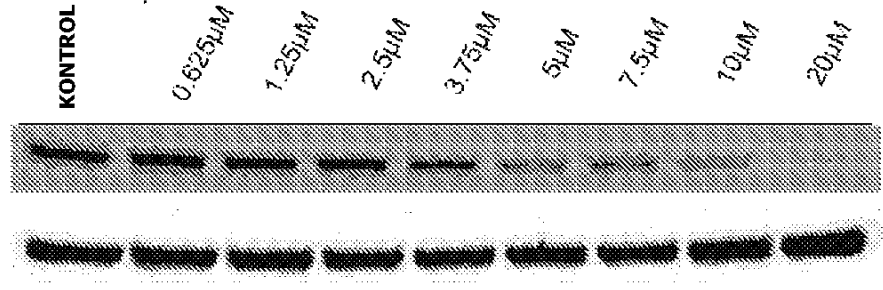
Redmond, WA) ilgili işlevleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çıkarımsal analiz, araç-dozlu (Grup-1) hayvanlardan elde edilen verilere t-test karşılaştırmalarından (farz edilen iki kuyruklu, heteroskedastisite) oluşmuştur. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bileşik #37'nin tümör hacimleri üzerindeki etkisi ile ilgili sonuçlar, Şek. 6A ve 6B'de gösterilmektedir.

Örnek B7. Bir fare karaciğeri steatoz modelinde bileşiklerin etkisi

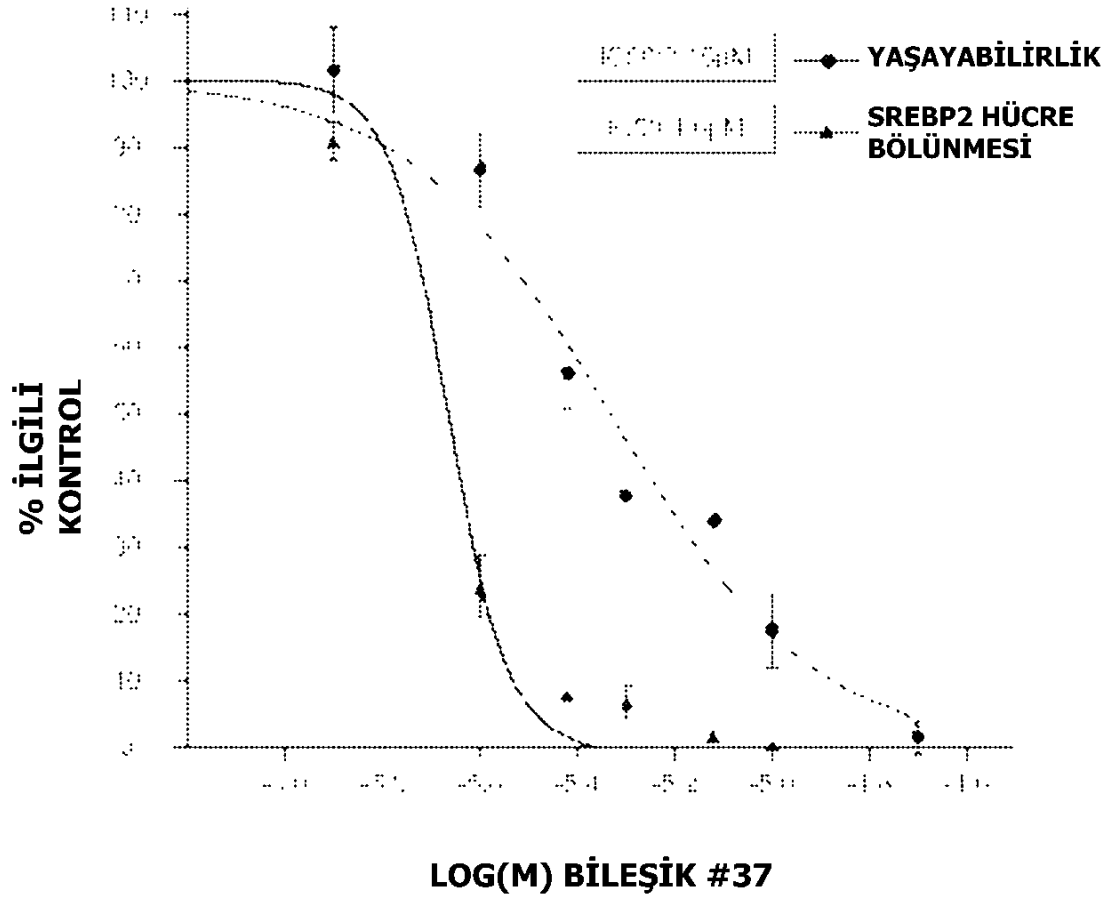
Buluşa ait bileşiklerin, bir alkolsüz steatohepatit (NASH) fare tarama modeli üzerindeki etkileri, Physiogenex tarafından sağlanmaktadır 8 haftalık erkek C57BL/6J fareleri (n=40), 21 güne kadar yüksek yağlı/kolesterol/kolik asit diyeti ("Paigen" diyeti) ile beslenmektedir ve buluşun bileşikleri hem 5 mg/kg hem de 20 mg/kg olarak günde bir kez verilmektedir. Belirlenecek parametreler; plazma biyokimyası (ALT, AST, trigliseridler, toplam kolesterol, yağ asitleri, IL-6), karaciğer biyokimyası (trigliseridler, toplam kolesterol, yağ asitleri, lipid metabolizması) değerlendirmek için RT-qPCR ile 15 gen ifadesi, kolesterol metabolizması SREBP proteolizi, ER stresi, oksidatif stres, enflamasyon ve fibrozis) ve karaciğer histolojisini (H/E, kantitatif olarak kılınç yağ) içermektedir. Karaciğer ağlığı, kolesterol, trigliseridler, yağ asitleri, ve enzimlerdeki değişiklikler değerlendirilecektir.

**BÖLÜNMÜŞ
SREBP2 HÜCRE**

AKTİN

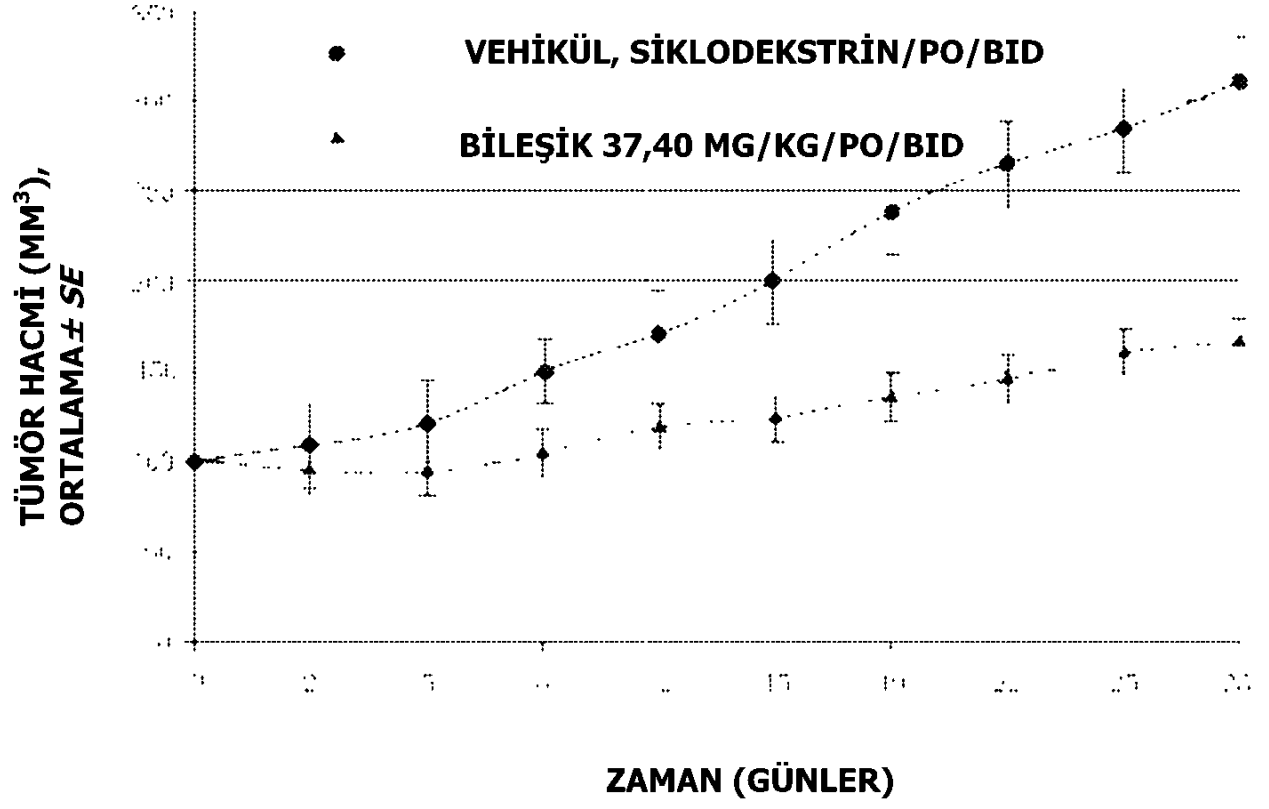


DOZ_YANIT EĞRİSİ BİLEŞİK#37
N=3

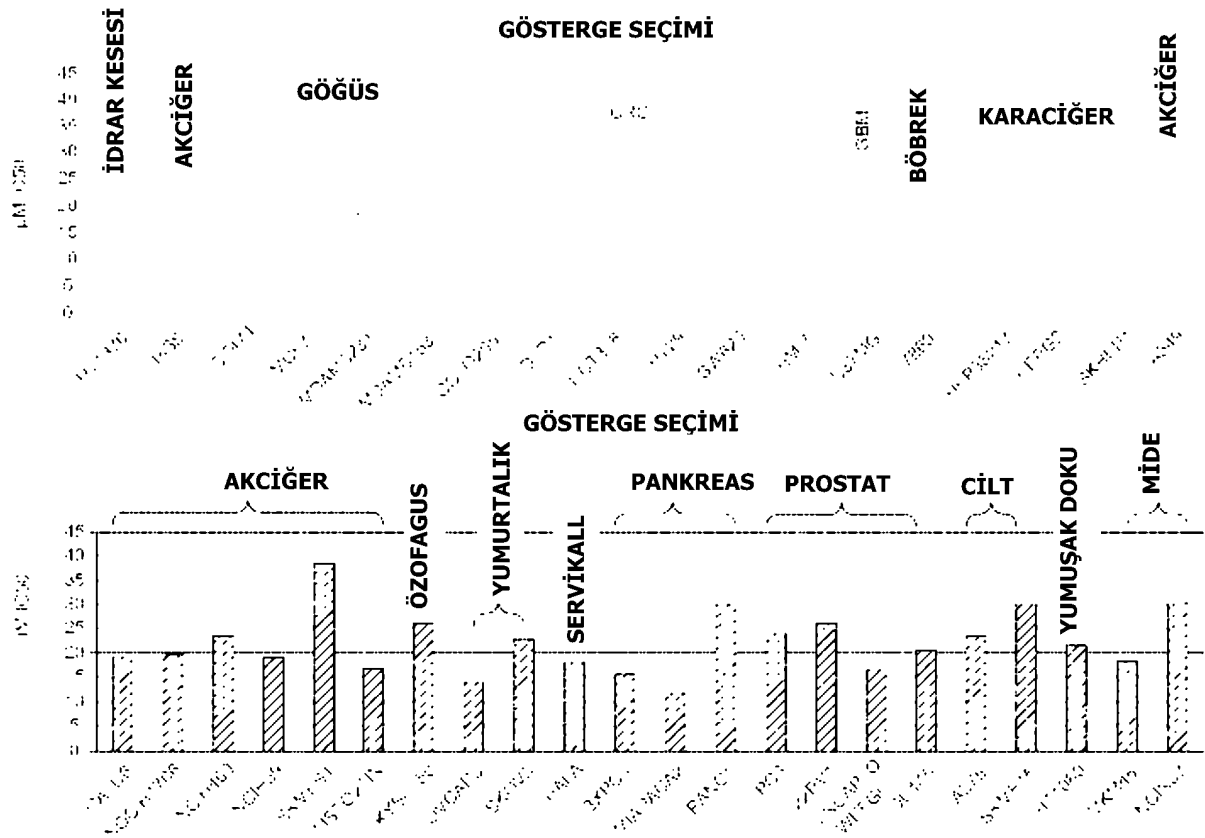


ŞEKİL 1

BİLEŞİK #37 LNCAP MODELİ TÜMÖR YÜKÜ



ŞEKİL 2



ŞEKİL 3

**BİLEŞİK #37
FARE PK**

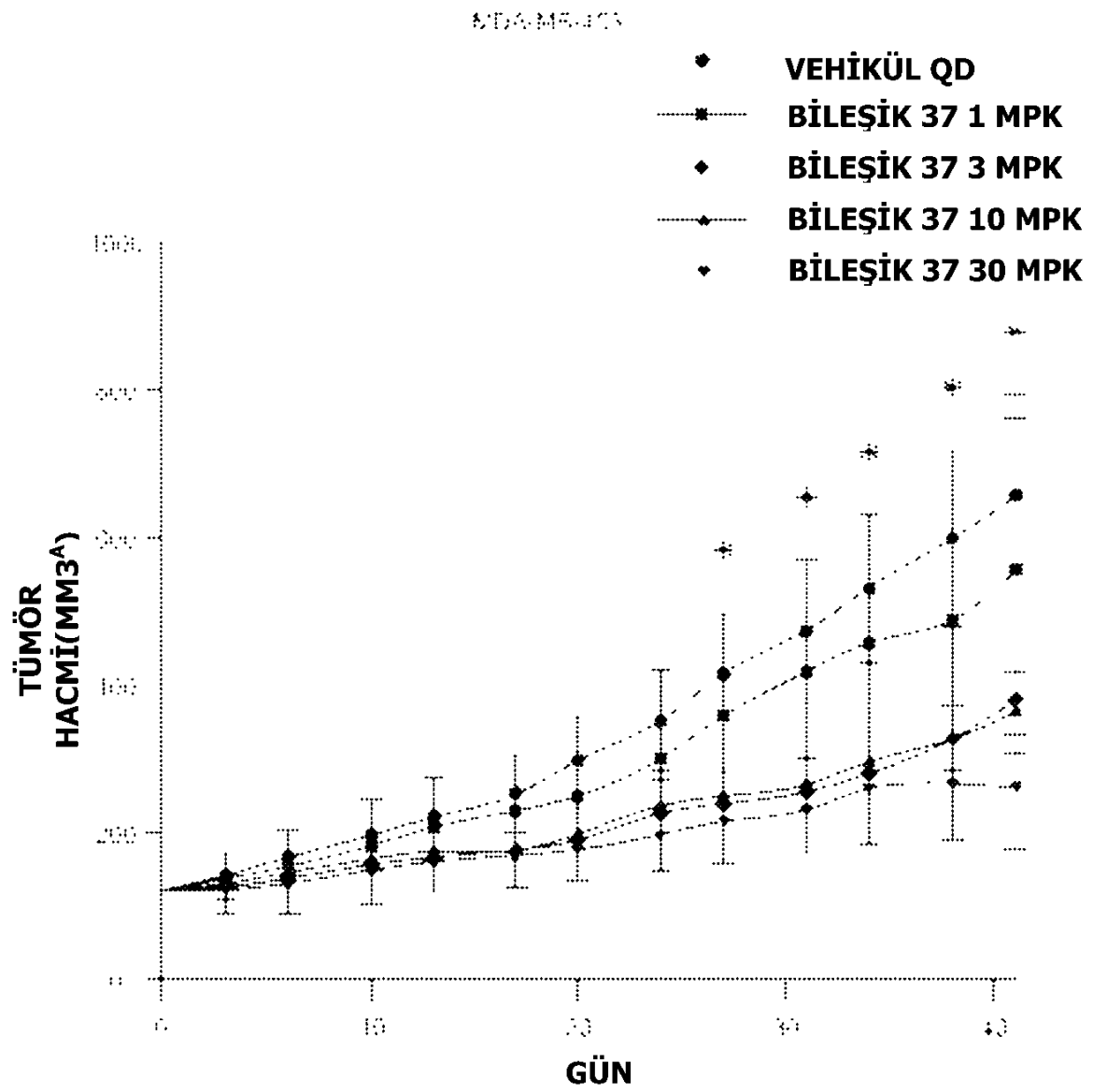
PK Parametreleri	
PK PARAMETRELERİ	ORTALAMA
C_{MAX} (µM)	57.4
T_{MAX} (s)	1
AUC_{FAST}(µM*s)	204
TERMINAL t_{1/2} (s)	4.27
BİYOYARARLANIM (%)	100

ŞEKİL 4A

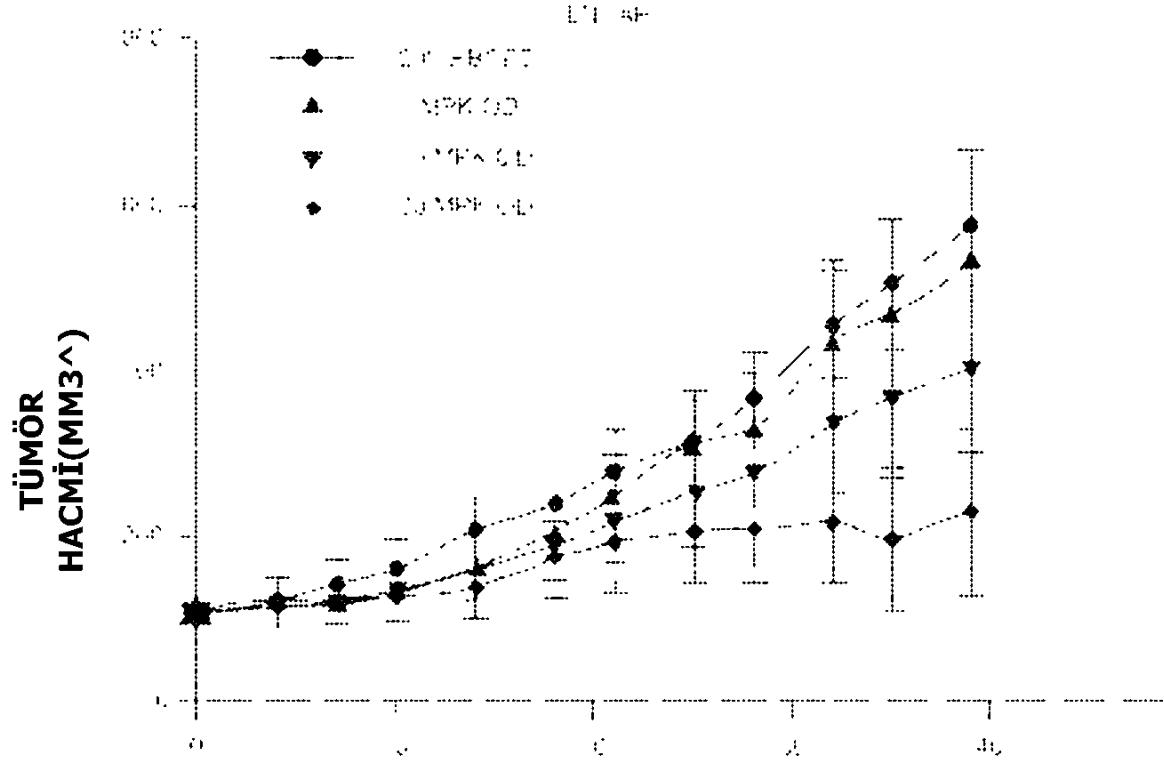
**BİLEŞİK#37
KÖPEK
ORAL PK**

PO DOZ SEVİYESİ (MG/KG)	10 mg/kg		20 mg/kg	
PK PARAMETRELERİ	ORTALAMA	SD	ORTALAMA	SD
C_{MAX} (µm)	27.4	1.2	102	-
T_{MAX} (s)	1.0	0	1.0	-
AUC_{FAST} (µM*s)	44.3	17.9	43.6	-
TERMINAL t_{1/2}(s)	10.7	2.05	11.3	-
BİYOYARARLANIM	100.0%	20.1%	100.0%	-

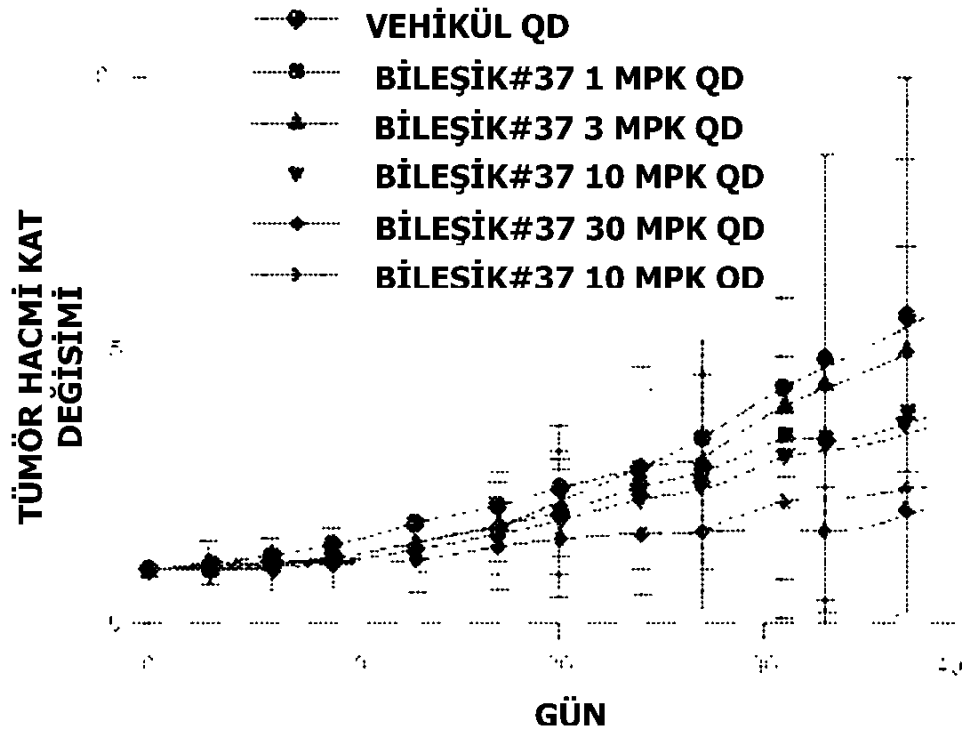
ŞEKİL 4B



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6A



ŞEKİL 6B