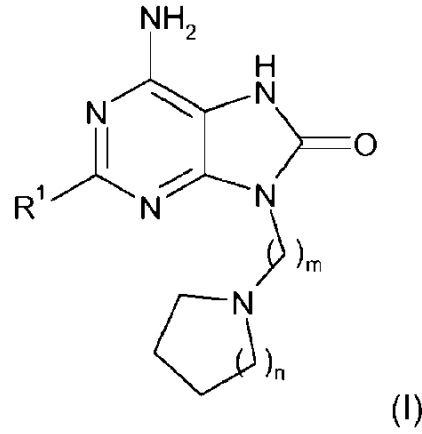


ÖZET

ALERJİK, ENFLAMATUVAR VE ENFEKSİYÖZ
HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN PURİN
TUREVLERİ



5

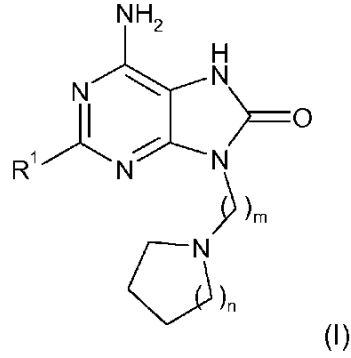
Formül I'in bileşikler: buradaki R¹ C₁₋₆alkilamino, C₁₋₆alkoksi veya C₃₋₇sikloalkiloksidir; m 3 ila 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır; n 0 ila 4 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır; ve bunların tuzları, insan interferonunun indükleyicisidir.

- 10 İnsan interferonunu indükleyen bileşikler, çeşitli bozuklukların tedavisinde, örneğin; alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar koşulların, mesela alerjik rinit ve astım tedavisinde, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanışlı olabilir ve aynı zamanda aşı adjuvanları şeklinde de kullanışlı olabilir.

15

İSTEMLER

1. Bir formül (I) bileşiği olup:



burada;

- 5 R^1 (1S)-1-metilbutiloksidir;
 m 3 ila 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır;
 n 0 ila 4 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır;
 veya bu bileşiğin bir tuzu.

- 10 2. İstem 1'e uygun bir bileşik, veya bu bileşiğin bir tuzu olup,
 aşağıdakilerden oluşan listeden seçilir:

6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

- 6-amino-9-[4-(heksahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -7,9-dihidro-8H-purin-8-on; ve
 15 6-amino-9-[5-(heksahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

ve bu bileşiğin tuzları.

3. İstem 1'e veya istem 2'ye uygun bir bileşik olup, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuz formundadır.
4. İstem 1'e veya istem 2'ye uygun bir bileşik olup, bir serbest baz formundadır.
- 5 5. İstem 1'de veya istem 2'de tanımlandığı gibi bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, tedavide kullanım içindir.
6. İstem 1'de veya istem 2'de tanımlandığı gibi bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanım içindir.
- 10 7. İstem 1'de veya istem 2'de tanımlandığı gibi bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, alerjik rinit tedavisinde kullanım içindir.
- 15 8. İstem 1'de veya istem 2'de tanımlandığı gibi bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, astım tedavisinde kullanım içindir.
- 20 9. İstem 1'de veya istem 2'de tanımlandığı gibi bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu, ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyrelticiyi veya taşıyıcıyı kapsayan bir farmasötik bileşim.

24119

TARİFNAME**ALERJİK, ENFLAMATUVAR VE ENFEKSİYÖZ**
HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANIM İÇİN PURİN
TUREVLERİ

5

Buluşun Geçmişi

Mevcut tarifname bileşikler, bunların hazırlanmaları için prosesler, bunları içeren bileşimler ve bunların, çeşitli bozuklukların, özellikle de alerjik hastalıklar ve diğer enflamatuvar koşulların
10 örneğın; alerjik rinit ve astım, enfeksiyöz hastalıklar, kanser tedavisinde ve aşı adjuvanları şeklinde kullanımları ile ilgilidir.

Omurgalılar mikroorganizmaların istilasıyla sabit bir şekilde tehdit altındadır ve enfektif patojenlerin ortadan kaldırmak üzere immün savunmanın mekanizmalarını geliştirmiştir. Memelilerde, bu
15 immün sistem/bağıışıklık sistemi iki dalı kapsar: doğuştan gelen immünite ve sonradan kazanılan immünite. Konak savunmasının ilk hattı, doğuştan gelen/doğal bağışıklık sistemi olup, makrofajlar ve dendritik hücreler buna aracılık ederler. Sonradan edinilen bağışıklık ise enfeksiyonun son aşamalarında patojenlerin ortadan kaldırılmasını
20 içine alır ve aynı zamanda, immünolojik belleğın oluşturulmasını mümkün kılar. Edinilmiş bağışıklık, genin yeniden düzenlenmesine uğramış olan antijene özel reseptörleri olan çok fazla lenfosit repertuarına bağlı olarak oldukça yüksek oranda spesifiktir.

Doğal immün cevabın ilk olarak spesifik olmadığı
25 düşünölmüştü fakat şimdi kendisi ve çeşitli patojenler arasında ayırım

yapabildiği bilinmektedir. Doğal immün sistem, bir dizi önemli özelliğe sahip olan, sınırlı sayıda germ hattı ile kodlanmış patern tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors= PRRler) yoluyla mikropları tanımaktadır.

5 Toll benzeri reseptörler (Toll-like Receptors= TLRler) insanlarda tarif edilen on tane Patern Tanıma Reseptör ailesidir. TLRler hakim bir şekilde, rolleri enfeksiyon belirtileri açısından çevreyi izlemek ve aktivasyon üzerine, istila eden patojenlerin ortadan kaldırılmasını hedefleyen savunma mekanizmalarını harekete
10 geçirmek olan doğal bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilir. TLRler tarafından tetiklenen erken doğal immün cevaplar, indükledikleri pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokinler, antijen sunucu hücreler, B hücreleri ve T hücrelerinin aktivasyonuna ve temin edilmesine yol açarken, enfeksiyonun yayılmasını sınırlar. TLRler,
15 dendritik hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı yoluyla uygun koruma sağlamak üzere adaptif/uyumlayıcı bağışıklık cevabının tabiatını modüle edebilir (Akira S. ve ark., Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). Farklı TLR agonistlerinden görülen cevap profili, aktive edilen hücre tipine bağlıdır.

20 TLR7, kendi olmayan nükleik asitlere speşyalize olmuş olan hücrelerin endozomal kompartımanında lokalize olan TLRlerin alt grubunun (TLRler 3, 7, 8 ve 9) bir üyesidir. TLR7, ssRNA'nın tanınması yoluyla anti-viral savunmada asal rol oynamaktadır (Diebold S.S. ve ark., Science, 2004: 303, 1529-1531; ve Lund J.M.
25 ve ark., PNAS, 2004: 101, 5598-5603). TLR7 insanlarda kısıtlı ekspresyon profiline sahiptir ve ağırlıklı olarak B hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) tarafından ve daha az bir

dereceye kadar monositler tarafından eksprese edilir. Plazmasitoid DCler, viral enfeksiyonlara cevaben yüksek düzeylerde interferon-alfa (IFN α) ve interferon-beta (INF β) salgılayan primer tip I interferon üreten hücreler olan lenfoidlerden türevlenen dendritik hücrelerin
 5 (Periferal Kan Tek çekirdekli Hücrelerin (Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCLer) %0.2-08'i) özgün bir popülasyonudur (Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23,275-306).

Alerjik hastalıklar, alerjenlere karşı Th2-eğilimli immün cevap ile ilişkilidir. Th2 cevapları, görülen semptomlarla örneğin; alerjik
 10 rinit ile sonuçlanan, mast hücreleri üzerindeki etkilerinin, alerjenlere aşırı duyarlılığı teşvik etmesi aracılığıyla yükselen IgE düzeyleri ile ilişkilidir. Sağlıklı bireylerde, alerjenlere immün cevap, karışık Th2/Th1 ve regülatör T hücresi cevabı ile daha dengelidir. TLR7 ligantlarının, in vitro olarak Th2 sitokin serbestlenmesini azalttığı ve
 15 Th1 sitokin serbestlenmesini arttırdığı ve alerjik akciğer modellerinde in vivo olarak Th2-tipi enflamatuvar cevapları iyileştirdiği gösterilmiştir (Fili L. ve ark., J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Moisan J. ve ark., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995; Tao ve ark., Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648).
 20 Bundan ötürü, TLR7 ligantları alerjik bireylerde görülen immün cevabı yeniden dengeleme ve hastalık modifikasyonuna yol açma potansiyeline sahiptir.

Memelilerde etkili doğal immün cevabın oluşturulmasında merkezde, bir dizi etkiyi indüklemek üzere hücreler üzerine etki eden
 25 interferonların ve diğer sitokinlerin indüksiyonuna neden olan mekanizmalar bulunur. Bu etkiler anti-enfektif gen ekspresyonunun aktivasyonunu, kuvvetli antijene özel immüniteyi yönetmek üzere

hücrelerde antijen sunumunun aktivasyonunu ve fagositik hücrelerde fagositozun teşvik edilmesini içine almaktadır.

İnterferon ilk olarak hücreleri viral enfeksiyondan koruyan bir madde şeklinde tarif edilmiştir (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interience, Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). İnsanda, tip I interferonlar 9. kromozomdaki genler tarafından kodlanan ve interferon alfa'nın (INF α) en az 13 izoformunu ve interferon beta'nın (INF β) bir izoformunu kodlayan ilgili proteinler ailesidir. Rekombinant INF α ilk olarak onaylanmış olan biyolojik terapötiktir ve viral enfeksiyonların ve kanserin önemli bir tedavisi olmuştur. Hücrelerde doğrudan antiviral aktivitenin yanı sıra, interferonların, immün sistemin hücreleri üzerinde etki eden, kuvvetli immün cevap modölatörleri oldukları bilinmektedir.

Hepatit C virüsü (HCV) hastalığının birinci basamak tedavisi olarak, interferon kombinasyonları viral yükün azaltılmasında ve bazı bireylerde, viral replikasyonun ortadan kaldırılmasında oldukça yüksek oranda etkili olabilir. Ancak, bazı hastalar uzun süreli viral cevap göstermekte başarısız olur ve bu hastalarda, viral yük kontrol edilemez. İlave olarak, enjekte edilen interferonla tedavi, hasta uyumunu etkilediği gösterilen, bir dizi arzu edilmeyen istenmeyen etkiyle ilişkili olabilir (Dudley, T., ve ark., Gut., 2006: 55(9), 1362-3).

Tip I interferonların ve diğer sitokinlerin aktivasyonu da dahil olmak üzere doğal immün cevabı stimüle edebilen küçük molekülü bir bileşiğin tatbik edilmesi, viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere insan hastalıklarının tedavisi veya önlenmesi için önemli bir strateji haline gelebilir. Bu tip immüno-modölatör stratejiler, sadece

enfeksiyöz hastalıklarda değil fakat aynı zamanda kanserde (Krieg. Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95), alerjik hastalıklarda (Moisan J. ve ark., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), iritabl barsak hastalığı gibi başka enflamatuvar durumlarda (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41) da kullanışlı
5 olabilen ve aşı adjuvanları şeklindeki (Persing ve ark., Trends Microbiol. 2002: 10 (ek.10), S32-7) bileşikleri teşhis etme potansiyeline sahiptir.

Hayvan modellerinde, imikimod gerek topikal olarak (Adams
10 S. ve ark., J. Immunol., 2008, 181:776-84; Johnstom D. Ve ark., Vaccine, 2006, 24: 1958-65) gerekse sistemik olarak (Fransen F. ve ark., Infect. Immun., 2007, 75:5939-46) adjuvan aktiviteler ortaya koymuştur. Resikimod ve diğer ilgili TLR7/8 agonistlerinin adjuvan aktivite sergilediği gösterilmiştir (Ma R. ve ark., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2007, 361:537-42; Wille-Reece U. ve ark., Proc. Natl. Acad. Sci. ABD, 2005, 102:15190-4; Wille-Reece U. ve ark., US2006045885 A1).
15

Tip I interferonların indüksiyonuna yol açan mekanizmalar sadece kısmen anlaşılmıştır. Pek çok hücre tipinde interferonun
20 indüksiyonuna yol açabilen bir mekanizma, çift iplikli viral RNA'nın RNA sarmalları RIG-I ve MDA5 tarafından tanınmasıdır. Bu mekanizmanın, bu yolla interferonların hücrelerin Sendai virüs enfeksiyonu ile indüklendiği primer mekanizma olduğu düşünülmektedir.

25 İnterferonların indüksiyonu için diğer mekanizmalar, TLR'ye bağımlı sinyal olguları aracılığıyla. İnsanda, plazma-sitoid dendritik

hücreler (PDCler) profesyonel interferon üreten hücrelerdir, örneğin, viral enfeksiyona cevap olarak büyük miktarlarda interferonları yapabilirler. Bu PDClerin tercihen TLR7 ve TLR9 eksprese ettiği gösterilmiştir ve bu reseptörlerin, sırasıyla viral RNA veya DNA ile
5 stimülasyonu interferon alfa'nın ekspresyonunu indükleyebilir.

Hayvanlarda ve insanda bu hücre tüplerinden interferon alfa'yı indükleyebilen, TLR7 ve TLR9'un oligonükleotit agonistleri ve TLR7'nin küçük molekülü pürin bazlı agonistleri tarif edilmiştir (Takeda K. ve ark., Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76). TLR7
10 agonistleri, imikimod ve resikimod gibi imidazokinolin bileşiklerini, oksoadenin analoglarını ve aynı zamanda, uzun zamandır interferon alfa'yı indükledikleri bilinen loksoribin ve 7-tiya-8-oksoguanozin gibi nükleozit analoglarını içine alır. Uluslararası Patent Başvurusu yayım numarası WO 2008/114008 (Astra Zeneca AB/Dianippon Sumitomo
15 Pharma Co. Ltd.) TLR7 modülatörleri olarak 9-ikame edilmiş-8-oksoadenin bileşiklerini açıklamaktadır.

WO2007/142755, TLR analogları olan purin analog bileşiklerini ve bunların çeşitli hastalıkların ve bozuklukların tedavisinde kullanımlarını tarif etmektedir.

20 Bu bilinen indükleyicilerin moleküler hedefleri teşhis edilmemiş olduğundan, küçük molekülü pürin benzeri bileşiklerin, tip I interferonları ve diğer sitokinleri nasıl indükleyebildiği halen açıklık kazanmamıştır. Ancak, primer insan donör hücrelerinin bileşiklerle stimülasyonunu temel alan, insan interferonunun küçük molekülü
25 indükleyicilerini IFN α karakterize etmek üzere (mekanizmaya

bakılmaksızın) bir deneme stratejisi geliştirilmiştir ve burada açıklanmaktadır.

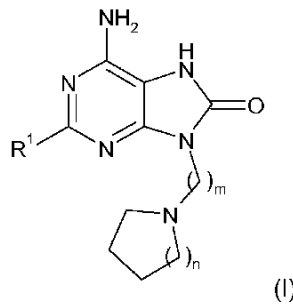
Buluşun Özet Tarifi

Buluşun belirli bileşiklerinin, insan interferonunun
 5 indükleyicileri oldukları gösterilmiştir ve insan interferonunun bilinen
 indükleyicilerine göre iyileştirilmiş bir profile, örneğin; arttırılmış
 kuvvete sahip olabilir ve TNF α 'ya göre IFN α için artmış
 seçicilik/selektivite gösterebilir. Örnek olarak, buluşun belirli
 bileşikleri TNF α indüksiyonuna göre IFN α için 1000 misli seçicilikten
 10 daha fazlasını göstermektedir. İnsan interferonunu indükleyen
 bileşikler çeşitli bozuklukların tedavisinde, örneğin; alerjik
 hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, mesela alerjik rinit ve
 astım tedavisinde, enfeksiyöz hastalıklar ve kanser tedavisinde
 kullanışlı olabilir ve aynı zamanda aşı adjuvanları olarak da faydalı
 15 olabilir.

Tarifnamenin belirli bileşikleri kuvvetli immüno-
 modölatörlerdir, bunlarla çalışılırken dikkatli olunmalıdır.

Buluşun Özeti

Bir birinci yaklaşımda, formül (I)'in bileşikleri ve bunların
 20 tuzları temin edilmektedir:



burada;

R^1 (1S)-1-metilbutiloksidir;

m 3 ila 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır;

n 0 ila 4 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır.

5 Diğer bir uygulamada, m 3'tür.

Diğer bir uygulamada, m 4'tür.

Diğer bir uygulamada, m 5'tir.

Diğer bir uygulamada, m 4 ila 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır.

10 Diğer bir uygulamada, m 6'dır.

Diğer bir uygulamada, n 0'dır.

Diğer bir uygulamada, n 1'dir.

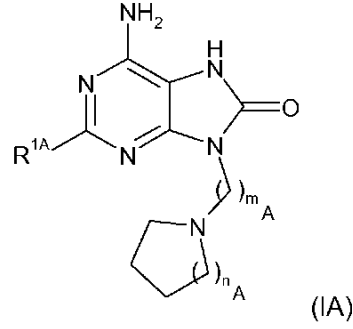
Diğer bir uygulamada, n 2'dir.

Diğer bir uygulamada, n 3'tür.

15 Diğer bir uygulamada, n 4'tür.

Diğer bir uygulamada, n 2 ila 4 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır.

Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, formül (IA)'nın bileşikleri ve bunların tuzları temin edilmektedir:



burada:

R^{1A} C_{1-6} alkilamino veya C_{1-6} alkoksidir;

m_A 3 ila 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır;

5 n_A ise 0 ila 4 arasında bir değere sahip olan bir tamsayıdır.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} n-butiloksidir.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} n-butilaminodur.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} (1S)-1-metilbutiloksidir.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} (1S)-1-metilpropiloksidir.

10 Diğer bir uygulamada, R^{1A} (1S)-1-metilpentiloksidir.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} 1-metiletiloksidir.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} (1R)-1-metilbutilaminodur.

Diğer bir uygulamada, R^{1A} (1S)-1-metilbutilaminodur.

Diğer bir uygulamada, m_A 4'tür.

15 Diğer bir uygulamada, m_A 5'tir.

Diğer bir uygulamada, m_A 6'dır.

Diğer bir uygulamada, n_A 0'dır.

Diğer bir uygulamada, n_A 1'dir.

Diğer bir uygulamada, n_A 2'dir.

Diğer bir uygulamada, n_A 3'tür.

Diğer bir uygulamada, n_A 4'tür.

5 Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, burada tarif edildiği gibi formül (IA)'nın bileşikleri ve bunların tuzları temin edilmekte olup, buradaki m 4 ile 6 arasındaki bir değere sahip olan bir tamsayıdır.

Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, 6-amino-2-(butiloksi)-9-[3-(1-pirolidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un hariç tutulması
10 şartı ile burada tarif edildiği gibi formül (IA)'nın bileşikleri ve bunların tuzları temin edilmektedir.

Diğer bir yaklaşımda, 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un ve bunun tuzlarının hariç tutulması şartı ile formül (I)'in bileşikleri ve bunların
15 tuzları temin edilmektedir.

Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un ve bunun tuzlarının hariç tutulduğu ve m 'nin 4 ile 6 arasında bir değere sahip olan bir tamsayı olduğu, burada daha önce tarif edildiği
20 gibi formül (IA)'nın bileşikleri ve bunların tuzları temin edilmektedir.

Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, 6-amino-2-(butiloksi)-9-[3-(1-pirolidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve 6-amino-2-
{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun tuzlarının hariç tutulması şartı ile burada daha

önce tarif edildiği gibi formül (IA)'nın bileşikleri ve bunların tuzları temin edilmektedir.

Formül (I)'in bileşiklerinin örnekleri aşağıdaki listede temin edilmektedir ve buluşun diğer bir yaklaşımını meydana getirmektedir:

5 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

6-amino-9-[4-(heksahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

10 6-amino-9-[5-(heksahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on;

ve bunların tuzları.

15 Tarifnamenin bir yaklaşımında, 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun bir tuzu temin edilmektedir.

20 Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu temin edilmektedir.

Tarifnamenin diğer bir yaklaşımında, 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on serbest baz şeklinde temin edilmektedir.

Bundan ötürü, buluşun diğer bir yaklaşımı olarak formül (I)'in bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu tedavide kullanım için temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu tedavide kullanım için temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on, serbest baz şeklinde tedavide kullanım için temin edilmektedir.

Formül (I)'in bir bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun tedavide kullanıldığı zaman, aktif bir terapötik ajan şeklinde kullanılması takdir edilecektir.

Bu nedenle aynı zamanda formül (I)'in bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar koşulların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanım için temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle aynı zamanda 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar koşulların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanım için temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda bu nedenle 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on, alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar koşulların,

enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanım için serbest baz şeklinde temin edilmektedir.

Bu nedenle aynı zamanda alerjik rinitin tedavisinde kullanım için formül (I)'in bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu da temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle aynı zamanda alerjik rinitin tedavisinde kullanım için 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu da temin edilmektedir.

10 Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda bu nedenle alerjik rinitin tedavisinde kullanım için serbest baz şeklinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on da temin edilmektedir.

15 Bu nedenle aynı zamanda astımın tedavisinde kullanım için formül (I)'in bir bileşiği veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu da temin edilmektedir.

20 Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle aynı zamanda astım tedavisinde kullanım için serbest baz şeklinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu da temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle aynı zamanda astım tedavisinde kullanım için serbest baz şeklinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on da temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, bu nedenle aynı zamanda formül (I)'in bir bileşimini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu kapsayan bir aşı adjuvanı da temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca bir antijeni veya antijen
5 bileşimini ve formül (I)'in bir bileşimini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu kapsayan immünojenik bir bileşim temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca bir antijeni veya antijen
bileşimini ve formül (I)'in bir bileşimini veya bunun farmasötik açıdan
10 kabul edilebilir bir tuzunu kapsayan bir aşı bileşimi temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca hastalığın tedavisi veya önlenmesi için, hastalıktan mustarip veya buna karşı hassas olan bir insan bireye, bir antijeni veya antijen bileşimini ve formül (I)'in bir
15 bileşimini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu kapsayan immüjenik bir bileşimin tatbik edilmesini kapsayan bir yöntem temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca hastalığın tedavisi veya önlenmesi için, hastalıktan mustarip veya buna karşı hassas olan bir
20 insan bireye, bir antijeni veya antijen bileşimini ve formül (I)'in bir bileşimini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu kapsayan bir aşı bileşiminin tatbik edilmesini kapsayan bir yöntem temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca formül (I)'in bileşiminin
25 veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, hastalığın tedavisi veya önlenmesi için bir antijeni veya antijen bileşimini

kapsayan immüjenik bir bileşimin üretimi için kullanılması temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, hastalığın 5 tedavisi veya önlenmesi için bir antijeni veya antijen bileşimini kapsayan bir aşı bileşiminin üretimi için kullanılması temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, alerjik 10 hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on 15 ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca, serbest baz halinde 6- 20 amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca formül (I)'in bir bileşiğinin 25 ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, alerjik rinitin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, alerjik rinitin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

- 5 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca, serbest baz halinde 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un alerjik rinitin tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

- 10 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca formül (I)'in bir bileşiğinin ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, astım tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

- 15 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun, astım tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca, serbest baz halinde 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un astım tedavisi için bir ilacın üretimi için kullanımı temin edilmektedir.

- 20 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik hastalıkların ve diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.
- 25

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik hastalıkların diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik hastalıkların diğer enflamatuvar durumların, enfeksiyöz hastalıkların ve kanserin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, serbest baz halinde 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik rinitin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik rinitin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca alerjik rinitin tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan

bireye, serbest baz halinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

5 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca astım tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

10 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca astım tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

15 Tarifnameye uygun olarak, ayrıca astım tedavisi için bir yöntem temin edilmekte olup, yöntem gereksinimi olan bir insan bireye, serbest baz halinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un terapötik açıdan etkin bir miktarının tatbik edilmesini kapsamaktadır.

20 Tarifname bir başka yaklaşımda, formül (I)'in bir bileşiğini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu, en az bir diğer terapötik açıdan aktif ajan ile birlikte kapsayan bir bileşimi temin etmektedir.

25 Tarifname bir başka yaklaşımda, 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu, en az bir

diğer terapötik açıdan aktif ajan ile birlikte kapsayan bir bileşimi temin etmektedir.

Tarifname bir başka yaklaşımda, serbest baz halinde 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi }-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'u, en az bir diğer terapötik açıdan aktif ajan ile birlikte kapsayan bir bileşimi temin etmektedir.

Ayrıca formül (I)'in bir bileşiğini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyrelticiyi veya taşıyıcıyı kapsayan farmasötik bir bileşim temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi }-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyrelticiyi veya taşıyıcıyı kapsayan farmasötik bir bileşim temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, ayrıca, serbest baz halinde 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi }-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'u ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyrelticiyi veya taşıyıcıyı kapsayan farmasötik bir bileşim temin edilmektedir.

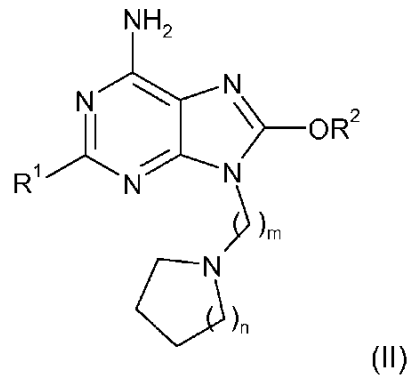
Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda farmasötik bir bileşimin hazırlanması için formül (I)'in bir bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile karıştırılmasını kapsayan bir proses de temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda farmasötik bir bileşimin hazırlanması için 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile karıştırılmasını kapsayan bir proses de temin edilmektedir.

Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda farmasötik bir bileşimin hazırlanması için serbest baz halinde 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile karıştırılmasını kapsayan bir proses de temin edilmektedir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların tuzları, bu tarifnamenin diğer bir yönünü meydana getiren, burada tarif edilen metodoloji yoluyla hazırlanabilir.

Tarifnameye uygun olarak, formül (I)'in bir bileşiğinin hazırlanması için bir proses temin edilmekte olup, proses formül (II)'nin bileşiğinin korumasının kaldırılmasını kapsar;



burada; R^1 , m ve n burada formül (I)'in bileşiği için daha önce tarif edildiği gibidir ve R^2 C_{1-6} alkildir ve bundan sonra eğer gerekirse, aşağıdaki isteğe bağlı aşamaların bir veya daha fazlası gerçekleştirilir:

- (i) herhangi bir koruyucu grubun uzaklaştırılması;
- 5 (ii) bu şekilde oluşturulan bileşiğin tuzunun hazırlanması.

Mevcut tarifname, burada tarif edilen uygulamaların ve yaklaşımların bütün kombinasyonlarını kapsar.

Buluşun Ayrıntılı Tarifi

Mevcut buluş, bu alanda uzman kimseler tarafından bilinen ve
 10 takdir edilen şekilde tarif edilmektedir. Başvuru kolaylığı açısından, burada bundan sonra belirli terimler tarif edilmektedir. Ancak belirli terimlerin tarif edilmesi gerçeği, tarif edilen terimlerin alışlageldik anlamları ile bağdaşmaz şekilde kullanıldığının bir göstergesi olarak kabul edilmemelidir veya alternatif olarak, tarif edilmeyen herhangi
 15 bir terimin belirsiz veya alışlageldik ve kabul edilmiş anlamı içinde kullanılmadığı şeklinde düşünülmemelidir. Daha ziyade, burada kullanılan bütün terimlerin, bu alanda uzman bir kimsenin mevcut buluşun kapsamını takdir edebileceği şekilde buluşu tarif ettiğine inanılmaktadır. Aşağıdaki tarifler, tarif edilen terimleri açıklamaya
 20 yönelik olup, kısıtlamaya yönelik değildir.

“Alkil” terimine başvurular, altıya kadar karbon atomu içeren, örneğin; dörde kadar karbon atomu veya ikiye kadar karbon atomu içeren, tekabül eden alkilin hem düz zincirli hem de dallanmış zincirli alifatik izomerlerine başvuruları içine almaktadır. “Alkil” terimine
 25 yapılan bu tip referanslar, alkil grubu başka bir grubun, örneğin; bir

alkilamino veya alkoksi grubunun parçası olduğu zaman da tatbik edilebilir. Alkil gruplarını içeren bu tip alkil gruplarının örnekleri C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkilamino, ve C₁₋₆alkoksidir.

“Halojen” terimine referanslar, iyot, brom, klor veya flüor, tipik bir şekilde brom, klor veya fluor ifade eder. “Halo” terimine referanslar iyodo, bromo, kloro veya fluoro, tipik bir şekilde bromo, kloro veya fluoro ifade eder.

Buluşun bileşiklerine burada yapılan referansların, formül (I)’in serbest baz halindeki veya bir tuzu şeklindeki, örnek olarak farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu şeklindeki bir bileşiği anlamına geldiği anlaşılmalıdır.

Formül (I)’in bileşiklerinin tuzları, farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve farmasötik açıdan kabul edilebilir olmayan fakat formülün bileşiklerinin hazırlanmasında kullanışlı olan tuzları ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarını içine alır. Tuzlar belirli inorganik veya organik asitlerden veya belirli inorganik veya organik bazlardan türevlenebilir.

Buluş kapsamı içinde, formül (I)’in bileşiklerinin tuzlarının bütün olası stoikometrik ve stoikometrik olmayan şekillerini içine alır.

Tuzların örnekleri farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlardır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar asit ilave tuzları ve baz ilave tuzları içine alır. Uygun tuzlar hakkında derleme için bakınız Berge ve ark., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977).

Formül (I)’in bileşiğinin farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ilave tuzlarının örnekleri hidrobromür, hidroklorür, sülfat, p-

toluensülfonat, metansülfonat, naftalensülfonat ve fenilsülfonat tuzlarını içine alır.

Tuzlar, bu alanda iyi bilinen teknikler, örneğin; çözeltiden çöktürme, ardından filtrasyon veya çözücünün uçurulması kullanılarak oluşturulabilir.

Tipik bir şekilde, farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ilave tuz, formül (I)'in bileşiğinin, genellikle kristallendirme veya filtrasyon yoluyla izole edilen tuzu vermek üzere, uygun bir kuvvetli asit (hidrobromik, hidroklorik, sülfürik, p-toluensülfonik, metansülfonik veya naftalensülfonik asitler gibi) ile isteğe bağlı olarak organik bir çözücü gibi uygun bir çözücü içinde reaksiyonu yoluyla oluşturulabilir.

Pek çok organik bileşiğin, içinde reaksiyona sokuldukları veya üzerinden çöktürüldükleri veya kristallendirildikleri çözücülerle kompleksler oluşturabildiği takdir edilecektir. Bu kompleksler “solvatlar” olarak bilinir. Örnek olarak, su ile bir kompleks “hidrat” olarak bilinir. Yüksek kaynama noktalı çözücüler ve/veya su, etanol, izo-propil alkol ve N-metil pirolidinon gibi hidrojen bağları oluşturmaya yüksek eğilimli çözücüler solvatları oluşturmak üzere kullanılabilir. Solvatlanmışların teşhisi için yöntemler NMR ve mikro-analizi içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir. Formül (I)'in bileşiklerinin solvatları buluşun kapsamı içindedir. Burada kullanıldığı gibi, solvat terimi, bunların herhangi bir tuzunun yanı sıra serbest baz haldeki bileşiğin solvatlarını da kapsar.

Buluşun belirli bileşikleri şiral atomlar ve/veya çok sayıda bağ içerebilir ve bu nedenle, bir veya daha fazla stereoizomerik şekilde

mevcut olabilir. Mevcut buluş, ayrı ayrı stereoizomerler şeklinde veya rasemik modifikasyonlar da dahil olmak üzere bunların karışımları şeklinde olsun olmasın optik izomerler de dahil olmak üzere, buluşun bileşiklerinin bütün stereoizomerlerini içine almaktadır. Herhangi bir stereoizomer ağırlık olarak %10'dan daha az, örneğin; ağırlık olarak %5'ten az veya ağırlık olarak %0.5'ten az herhangi bir diğer stereoizomeri içerebilir. Örnek olarak; herhangi bir optik izomer ağırlık olarak %10'dan daha az, örneğin; ağırlık olarak %5'ten daha az veya ağırlık olarak %0.5'ten daha az antipodunu içerebilir.

10 Buluşun belirli bileşikleri, totomerik şekillerde mevcut olabilir. Mevcut buluşun, ayrı ayrı totomerler halinde veya bunların karışımları şeklinde olsun, buluşun bileşiklerinin bütün totomerlerini kapsadığı anlaşılabacaktır.

Buluşun bileşikleri, kristal veya amorf şekilde olabilir. Ayrıca, buluşun bileşiklerinin kristal şekillerinin bazıları polimorflar şeklinde mevcut olabilir, bunların hepsi mevcut buluşun kapsamı içine dahildir. Buluşun bileşiklerinin termodinamik açıdan en stabil polimorf şekli veya şekilleri özel ilgi çekmektedir.

Buluşun bileşiklerinin polimorf şekilleri, X-ışını toz kırınımı (XRPD), enfraruj/kızıl ötesi spektroskopisi (IR), Raman spektroskopisi, ayırım taramalı kalorimetri (DSC), termogravimetrik analiz (TGA) ve katı hal nükleer manyetik rezonans (ssNMR) da dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın, bir dizi geleneksel analitik teknik kullanılarak karakterize edilebilir ve ayırt edilebilir.

25 Önceki açıklamalardan, buluşun kapsamı içine dahil edilenlerin formül (I)'in bileşiklerinin solvatları, hidratları, izomerleri

ve polimorf şekilleri ve bunların tuzları ve solvatları olduğu takdir edilecektir.

Formül (I)'in bileşiklerinin ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlarının potansiyel olarak faydalı etkilere sahip olduğu hastalık durumlarının örnekleri, alerjik hastalıklar ve diğer enflamatuvar durumları, örneğin; alerjik rinit ve astım, enfeksiyöz hastalıklar ve kanseri içine alır. Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda aşı adjuvanları olarak potansiyel kullanıma sahiptir.

İmmün cevap modülatörleri olarak formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, tek başına veya bir adjuvan şeklinde kombinasyon halinde, enflamatuvar veya astım, alerjik rinit ve rino-konjonktivit, besin alerjisi gibi alerjik hastalıklar, akciğer hastalıklarına aşırı hassasiyet, eozinofilik pnömonitis, gecikmiş tipte aşırı hassasiyet bozuklukları, ateroskleroz, pankreatit, gastrit, kolit, osteoartrit, psoriasis, sarkodiyoz, pulmoner fibroz, solunum güçlüğü sendromu, bronkiyolit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüzit, sistik fibroz, aktinik keratoz, deri displazisi, kronik ürtiker, ekzema ve dermatitin bütün tipleri de dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın, immün aracılı bozuklukların tedavisinde ve/veya önlenmesinde de faydalı olabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda hava yollarının viral alevlenmeleri ve tonsilit de dahil olmak üzere ancak bunlar ile sınırlı olmaksızın, solunum enfeksiyonlarına karşı reaksiyonların tedavisinde ve/veya önlenmesinde de kullanışlı olabilir. Bileşikler romatoid artrit, psoriatik

artrit, sistemik lupus eritematöz, Sjögrens hastalığı, ankilozan spondilit, skleroderma, dermatomiyozit, diyabet, greft kökenli konak hastalığı da dahil olmak üzere greft rejeksiyonu, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit de dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın enflamatuvar barsak hastalıkları da dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde de kullanışlı olabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda hepatit virüslerinin neden oldukları (örneğin; hepatit B virüsü, hepatit C virüsü), insan immün yetmezlik virüs, papilloma virüsler, herpes virüsleri, solunum sistemi virüsleri (örneğin; influenza virüsü, solunum sinsisyal virüsü, rinovirüs, metapnömo virüs, para-influenza virüsü, SARS) ve Batı Nil virüsü de dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde de kullanışlı olabilir. Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda örneğin; bakterilerin, mantarların veya protozoaların neden olduğu mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde de kullanışlı olabilir. Bunlar, tüberküloz, bakteriyel pnömoni, aspergilloz, histoplazmoz, kandidoz, pnömosistoz, lepra, klamidya, kriptokok hastalığı, kriptosporidyo, toksoplazmoz, layşmanya, malarya/sıtma ve tripanozomiyazı içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda çeşitli kanserlerin tedavisinde, özellikle de renal hücreli karsinom, akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, mesane kanseri, melanom, lösemi, lenfomalar ve over kanseri de dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın,

immünoterapiye cevap verdiği bilinen kanserlerin tedavisinde de kullanışlı olabilir.

Tedavi veya terapiye referansların, duruma bağlı olarak, var olan koşulların tedavisinin yanı sıra profilaksiye genişleyebileceği bu alanda uzman kimseler tarafından takdir edilecektir.

Burada söz edildiği üzere, formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları terapötik ajanlar olarak kullanışlı olabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları herhangi bir uygun yolla tatbik etmek için formüle edilebilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, örneğin, oral, topikal, inhale etme, intranazal, bukkal, parenteral (örnek olarak; intravenöz, subkütan, intradermal veya intramusküler) veya rektal uygulama yolu için formüle edilebilir. Bir yaklaşımda, formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları oral uygulama için formüle edilir. Diğer bir yaklaşımda, formül (I)'in bileşikleri ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları topikal uygulama için, örneğin; intranazal veya inhale edilen uygulama için formüle edilir.

Oral uygulama için tabletler ve kapsüller bağlayıcı ajanlar, örneğin; şurup, akasya, jelatin, sorbitol, tragakanta, nişasta müsilajı, selüloz veya polivinil pirolidon; dolgu maddeleri, örnek olarak; laktoz, mikrokristalize selüloz, şeker, mısır nişastası, kalsiyum fosfat veya sorbitol; kaydırıcılar/lubrikanlar, örneğin; magnezyum stearat, stearik asit, talk, polietilen glikol veya silika; disintegranlar/dağıtıcılar,

örneğin; patates nişastası, çapraz-karmeloz sodyum veya sodyum nişasta glikolat veya sodyum lauril sülfat gibi ıslatıcı ajanlar gibi geleneksel yardımcı maddeleri içerebilir. Tabletler bu alanda iyi bilinen yöntemlere uygun şekilde kaplanabilir.

5 Oral sıvı preparatlar örneğin; sulu veya yağlı süspansiyonlar, çözeltiler, emülsiyonlar, şuruplar veya eliksirler şeklinde olabilir veya su veya diğer uygun bir taşıyıcı ile kullanımdan önce hazırlanmak için kuru ürün şeklinde takdim edilebilir. Bu tip sıvı preparatlar süspansiyon ajanları, örneğin; sorbitol şurubu, metil selüloz, 10 glukoz/şeker şurubu, jelatin, hidroksimetil selüloz, karboksimetil selüloz, alüminyum stearat jeli veya hidrojene yenilebilir yağlar; emülsifiye edici ajanlar, örnek olarak; lesitin, sorbitan monooleat veya akasya; susuz taşıyıcılar (yenilebilir yağlar içerebilirler), örnek olarak; badem yağı, fraksiyone Hindistan cevizi yağı, yağlı esterler, propilen 15 glikol veya etil alkol; veya koruyucular/prezervatifler, örnek olarak; metil veya propil p-hidroksibenzoatlar veya sorbik asit gibi geleneksel katkı maddelerini içerebilir. Preparatlar aynı zamanda uygun olduğu şekilde tampon tuzlarını, lezzet vericileri, renklendirme ve/veya tatlandırma ajanlarını (örneğin; mannitol) da içerebilir.

20 İntranazal uygulama için bileşimler, buruna damla şeklinde veya basınçlı pompa yoluyla tatbik edilen sulu bileşimleri içine alır. Uygun bileşimler bu amaçla seyreltici veya taşıyıcı olarak su içerir. Akciğer veya buruna uygulama için bileşimler, bir veya daha fazla yardımcı maddeyi, örnek olarak; bir veya daha fazla süspansiyon 25 ajanını, bir veya daha fazla koruyucuyu, bir veya daha fazla sürfaktanı, bir veya daha fazla toniklik ayarlayıcı ajanı, bir veya daha fazla ko-çözücü içerebilir ve bileşimin pH'sını kontrol etmek üzere

bileşenleri, örneğin; bir tampon sistemini içine alabilir. Ayrıca, bileşimler antioksidanlar gibi diğer yardımcı maddeleri, örneğin; sodyum metabisülfid ve tadı maskeleyici ajanları içerebilir. Bileşimler aynı zamanda buruna veya solunum yolunun diğer bölgelerine
5 nebülizasyon yoluyla da tatbik edilebilir.

Intranazal bileşimler formül (I)'in bileşiğinin (bileşiklerinin) ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir (bir) tuzunun (tuzlarının) nazal boşlukların (hedef doku) bütün alanlarına taşınabilmesine izin verebilir ve ayrıca, formül (I)'in (bir) bileşiğinin
10 (bileşiklerinin) ve bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun (tuzlarının), hedef doku ile daha uzun süre temas halinde kalmasına izin verebilir. Intranazal bileşimler için uygun bir dozlama rejimi, hasta için nazal boşluğun temizlenmesini takiben burun içinden yavaşça inhale edeceği şekil olacaktır. İnhalasyon sırasında, burun
15 deliklerinin biri elle basılarak kapalı tutulurken, bileşim diğer burun deliğine tatbik edilecektir. Bu prosedür daha sonra diğer burun deliği için tekrar edilecektir. Tipik bir şekilde, her bir burun deliği için bir veya iki sprey yukarıdaki prosedür yoluyla her gün bir, iki veya üç kere, ideal olarak günde bir kere tatbik edilecektir. Özel ilgi çekenler
20 günde bir kez uygulama için uygun olan intranazal bileşimlerdir.

Eğer dahil edilmişse süspansiyon ajanı (ajanları), bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, tipik bir şekilde %0.1 ila 5 (ağ/ağ) miktarda, %1.5 ila %2.4 (ağ/ağ) miktarda mevcut olacaktır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir süspansiyon ajanlarının örnekleri
25 Avicel® (mikrokristalize selüloz ve karboksimetilselüloz sodyum), karboksimetilselüloz sodyum, veegum, tragakanta, bentonit,

metilselüloz, ksantan zımkı, karbopol ve polietilen glikolleri içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir.

Akciğer veya buruna uygulama için bileşimler bir veya daha fazla yardımcı maddeyi içerebilir, mikrobiyal veya fungal kontaminasyondan ve üremeden bir veya daha fazla koruyucunun dahil edilmesiyle korunabilir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir anti-mikrobiyal ajanların veya koruyucuların örnekleri, katerner amonyum bileşikleri (örnek olarak; benzalkonyum klorür, benzetonyum klorür, setrimid, setilpiridinyum klorür, lauralkonyum klorür ve miristil pikolinyum klorür), cıvalı ajanlar (örnek olarak; fenilmerkürük nitrat, fenilmerkürük asetat ve tiyomersal), alkollü ajanlar (örnek olarak; klorobutanol, feniletil alkol ve benzil alkol), antibakteriyel esterler (örnek olarak; para-hidroksibenzoik asidin esterleri), disodyum edetat (EDTA) gibi kelat yapıcı ajanlar ve klorhekzidin, sorbik asit ve tuzları (potasyum sorbat gibi) ve polimiksin gibi diğer anti-mikrobiyal ajanlar içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir anti-fungal ajanların örnekleri sodyum benzuat, sorbik asit, sodyum propiyonat, metilparaben, etilparaben, propilparaben ve butilparabeni içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir. Eğer dahil edilmişse, koruyucu (koruyucular) bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, %0.015'ten %0.5'e (ağ/ağ) miktar gibi %0.001 ila 1 (ağ/ağ) miktarda mevcut olabilir.

Bileşimler (örneğin; en az bir bileşiğin süspansiyonda olduğu), bileşimin sulu fazı içinde ilaç partiküllerinin dissolüsyonunu kolaylaştırmak üzere işlev gösteren bir veya daha fazla sürfaktanı içerebilir. Örnek olarak, kullanılan sürfaktanın miktarı, karıştırma sırasında köpüklenmeye neden olmayacak olan miktardır. Farmasötik

açından kabul edilebilir sürfaktanların örnekleri, yağ alkolleri, esterler ve polioksietilen (20) sorbitan monooleat (Polysorbat 80), makrogol eterler ve poloksamerler gibi eterleri içine alır. Sürfaktan, bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, %0.01 ila 0.75 (ağ/ağ), örneğin; 5 yaklaşık olarak %0.5 (ağ/ağ) miktar gibi yaklaşık olarak %0.01 ila %10 (ağ/ağ) miktarda mevcut olabilir.

Bir veya daha fazla toniklik ayarlayıcı ajan (ajanlar) vücut sıvıları, örneğin; nazal boşluğun sıvıları ile tonikliğe ulaşmak üzere dahil edilebilir, bu da azalan tahriş düzeyleri ile sonuçlanır. 10 Farmasötik açıdan kabul edilebilir toniklik ayarlayıcı ajanların örnekleri sodyum klorür, dekstroza, ksilitol, kalsiyum klorür, glukoz, gliserin ve sorbitolü içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir. Eğer mevcutsa toniklik ayarlayıcı ajan, bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, %4.5 ila 5.5 (ağ/ağ), örneğin; yaklaşık olarak %5.0 (ağ/ağ) 15 gibi yaklaşık olarak %0.1 ila %10 (ağ/ağ) miktarda mevcut olabilir.

Buluşun bileşimleri, sodyum sitrat, sitrik asit, trometamol, disodyum fosfat (örnek olarak; dodekahidrat, heptahidrat, dihidrat ve susuz şekilleri) veya sodyum fosfat gibi fosfatlar ve bunların karışımları gibi uygun tamponlama ajanlarının ilavesi ile 20 tamponlanabilir.

Eğer mevcutsa tamponlama ajanı, bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, %0.1 ila 5 (ağ/ağ) miktarda, örneğin; %1 ila 3 (ağ/ağ) dahil edilebilir.

Tat maskeleyici ajanların örnekleri, sukloroz, sukroz, sakkarin 25 veya bunun bir tuzu, früktoz, dekstroza, gliserol, mısır şurubu, aspartam, asetasülfam-K, ksilitol, sorbitol, eritritol, amonyum

glisirizinat, taumatin, neotam, mannitol, ökaliptus yağı, kafur veya doğal lezzet verici bir ajan, yapay bir lezzet verici ajan ve bunların kombinasyonlarını içine alır.

Bir veya daha fazla ko-çözücü (ko-çözücüler) ilaç bileşiğinin (bileşiklerinin) ve/veya diğer yardımcı maddelerin çözünürlüğüne yardımcı olmak üzere dahil edilebilir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir ko-çözücülerin örnekleri propilen glikol, dipropilen glikol, etilen glikol, gliserol, etanol, polietilen glikoller (örnek olarak PEG300 veya PEG400) ve metanolü içine alır ancak bunlar ile sınırlı değildir. Bir uygulamada, ko-çözücü propilen glikoldür.

Eğer mevcutsa ko-çözücü (ko-çözücüler) bileşimin toplam ağırlığı temel alınarak, %1 ila 25 gibi, örneğin; %1 ila 10 (ağ/ağ) miktarda, %0.05 ila %30 (ağ/ağ) miktarda dahil edilebilir.

İnhale edilen uygulama için bileşimler basınçlı pompa veya inhalatör yoluyla, örneğin; rezervuar kuru toz inhalatörler, ünite-doz kuru toz inhalatörleri, önceden ölçeklendirilmiş çok dozlu kuru toz inhalatörleri, nazal inhalatörler veya basınçlı aerosol inhalatörler, nebülizatörler veya insüflatörler yoluyla solunum yoluna tatbik edilen sulu, organik veya sulu/organik karışımları, kuru toz veya kristalize bileşimleri içine alır. Uygun bileşimler bu amaçla seyreltici veya taşıyıcı olarak su içerir ve tamponlama ajanları, toniklik modifiye edici ajanlar ve benzeri gibi geleneksel yardımcı maddeler ile temin edilebilir. Sulu bileşimler aynı zamanda nebülizasyon yoluyla buruna ve solunum yolunun diğer bölgelerine de tatbik edilebilir. Bu tip bileşimler, uygun bir sıvılaştırılmış itici gaz kullanılmasıyla ölçekli

doz inhalatörü gibi basınçlı paketlerden taşınan aerosoller veya süspansiyonlar ya da sulu çözeltiler olabilir.

Buruna (örneğin, rinit/nezle tedavisi için) veya akciğere topik şekilde uygulama için bileşimler, basınçlı pompa yoluyla nazal boşluklara tatbik edilen basınçlı aerosol bileşimlerini ve sulu bileşimleri içine alır. Basınçlı olmayan ve nazal boşluğa topikal uygulama için uygun olan bileşimler özel ilgi çekmektedir. Uygun bileşimler bu amaçla seyreltici veya taşıyıcı olarak su içerir. Akciğer veya buruna uygulama için sulu bileşimler, tamponlama ajanları, toniklik modifiye edici ajanlar ve benzeri gibi geleneksel yardımcı maddeler ile temin edilebilir. Sulu bileşimler buruna aynı zamanda nebülizasyon yoluyla da tatbik edilebilir.

Sıvı dağıtıcısı tipik bir şekilde sıvı bileşimi nazal boşluklara taşımak üzere kullanılabilir. Sıvı bileşim sulu veya susuz olabilir fakat tipik bir şekilde suludur. Bu tip bir sıvı dağıtıcısı, kullanıcı tarafından sıvı dağıtıcının pompa mekanizmasına tatbik edilen kuvvetin uygulanması üzerine içinden sıvı bileşimin ölçülü dozunun dağıtıldığı bir dağıtma ağızlığına veya dağıtma başlığına sahip olabilir. Bu tip sıvı dağıtıcılar genellikle sıvı bileşimin çoklu ölçülü dozlarının bulunduğu bir rezervuar ile temin edilir, dozlar birbiri ardına pompanın çalıştırılması üzerine dağıtılabilmektedir. Dağıtım başlığı veya ağızlığı, sıvı bileşimin nazal boşluk içine spreyci şeklinde dağıtılması için, kullanıcının burun delikleri içine yerleştirilmek üzere konfigüre edilebilir. Daha önce sözü edilen tipte bir sıvı dağıtıcısı, Uluslararası Patent Başvurusu yayım numarası WO 2005/044354'te (Glaxo Group Limited) tarif edilmekte ve çizimle açıklanmaktadır. Dağıtıcı, sıvı bileşimi içermek için kap üzerine monte edilmiş bir

kompresyon pompasına sahip olan sıvı dağıtma cihazını barındıran bir yuvaya sahiptir. Yuva, pompanın komprese olması ve bileşimin ölçülü dozunu, yuvanın nazal başlığı içinden pompa gövdesinden dışarıya pompalamaya neden olmak üzere bir kam aracılığıyla kabı yuva
 5 içinde yukarıya doğru hareket ettirmek üzere yuvaya göre içeriye doğru hareket edebilen en az bir parmakla çalıştırılabilir yan manivelaya sahiptir. Bir uygulamada, sıvı dağıtıcı WO 2005/044354'te Şekiller 30-40'ta çizimle açıklanan genel tiptedir.

Formül (I)'in bileşiğini ve bunun farmasötik açıdan kabul
 10 edilebilir tuzunu içeren sulu bileşimler, aynı zamanda Uluslararası Patent Başvurusu yayım numarası WO2007/138084'te (Glaxo Group Limited) açıklandığı gibi, örneğin bunun Şekilleri 22-46'ya başvurularda açıklandığı gibi veya Birleşik Krallık patent başvuru numarası GB0723418.0'da (Glaxo Group Limited) açıklandığı gibi,
 15 örneğin bunun Şekilleri 7-32'ye başvurularda açıklandığı gibi bir pompa yoluyla da taşınabilir. Pompa GB0723418.0'ın Şekilleri 1-6'da açıklandığı gibi bir harekete geçirici tarafından harekete geçirilebilir.

İnhalasyon yoluyla akciğere topikal taşınma için kuru toz bileşimler, bir inhalatör veya insüflatör içinde kullanım için örneğin,
 20 jelatinden yapılmış mesela kapsüller veya kartuşlar içinde veya örneğin lamine alüminyum folyodan blisterlerde takdim edilebilir. Toz karışım bileşimleri genellikle formül (I)'in bileşiğinin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun ve mono-, di- veya polisakkaritler (örneğin; laktoz veya nişasta) gibi uygun bir toz bazın
 25 (taşıyıcı / seyreltici / yardımcı madde) inhalasyonu için bir toz karışım içerir. Kuru toz bileşimler aynı zamanda, ilaç ve taşıyıcıya ek olarak, diğer bir yardımcı maddeyi (örnek olarak; şeker esteri gibi bir üçlü

ajan, mesela sellobioz oktaasetat, kalsiyum stearat veya magnezyum stearat) de içerebilir.

Bir uygulamada, inhale edilen uygulama için uygun bir bileşim, uygun bir inhalasyon cihazının içine monte edilen ilaç paketinin (paketlerinin) üzerinde temin edilen çok sayıda kapalı doz kapları içine dahil edilebilir. Kaplar birer birer yırtılabilir, soyulabilir ve diğer bir şekilde açılabilir şekilde olabilir ve İnhalasyon yoluyla tatbik edilen kuru toz bileşiminin dozları, bu alanda bilindiği gibi inhalasyon cihazının ağız kısmına yerleştirilebilir. İlaç paketi bir dizi farklı şekil alabilir, örneğin; disk şeklinde veya uzun şerit şeklinde olabilir. Örnek niteliğindeki inhalasyon cihazları GlaxoSmithKline tarafından pazarlanan DISKHALER™ ve DISKUS™ cihazlarıdır.

Kuru toz inhale edilebilir bir bileşim, aynı zamanda bir inhalasyon cihazı içinde bulk rezervuar şeklinde de temin edilebilir, cihaz sonra rezervuardan ölçüleme mekanizması ile bileşimin ölçülü dozu, ölçülü dozun cihazın ağız kısmında inhale eden hasta tarafından inhale edilebildiği inhalasyon kanalına temin edilir. Örnek niteliğindeki pazarlanan bu tip cihazlar TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) ve CLICKHALER™,dir (Innova).

Kuru toz bileşimin diğer bir taşınma yöntemi, daha sonra, tipik bir şekilde hasta tarafından talep üzerine inhalasyon cihazına yüklenen kapsüllerde (kapsül başına bir doz) temin edilen bileşimin ölçülü dozları içindir. Cihaz, kapsülün yırtılması, delinmesi veya başka şekilde açılması için araçlara sahiptir, böylece dozun cihazın ağız kısmında inhale ettiği zaman hastanın akciğerlerine sürüklenmesi

mümkün olur. Bu tip cihazların pazarlanan örnekleri olarak ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) ve HANDIHALER™'den (Boehringer Ingelheim) söz edilebilir.

İnhalasyon için uygun olan basınçlı aerosol bileşimleri, süspansiyon veya çözelti olabilir ve formül (I)'in bileşimini ve bunun 5 farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu ve fluorokarbon veya hidrojen içeren klorofluorokarbon veya bunların karışımları, özellikle de hidrofluoroalkanlar, bilhassa 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan veya bunların bir karışımı gibi uygun bir itici 10 gazı içerebilir. Aerosol bileşimi, isteğe bağlı olarak bu alanda iyi bilinen, sürfaktanlar gibi örneğin; oleik asit, lesitin veya oligolaktik asit veya bunun türevi, mesela; WO 94/21229 ve WO 98/34596'da tarif edildiği gibi (Minnesota Mining and Manufacturing Company) ve ko-çözücüler örneğin; etanol gibi ilave bileşim yardımcı maddeleri 15 içerebilir. Basınçlı bileşimler, genellikle bir valf (örneğin; dozaj valfı) ile kapatılmış bir kutu (örneğin; alüminyum kutu) içinde tutulacaktır ve bir ağız kısmı ile temin edilen bir harekete geçiriciye geçirilecektir.

Merhemler, kremler ve jeller, örneğin, uygun kıvam verici ve/veya jelleşme ajanı ve/veya çözücü ilavesi ile sulu veya yağlı baz 20 ile formüle edilebilir. Bu tip bazlar, bundan ötürü, su ve/veya sıvı parafin veya yer fıstığı yağı veya hintyağı gibi bir bitkisel yağ gibi bir yağı veya polietilen glikol gibi bir çözücüyü içine alır. Bazın tabiatına uygun olarak kullanılabilen kıvam verici ajanlar ve jelleşme ajanları vazelin, alüminyum stearat, setostearil alkol, polietilen glikoller, yün 25 yağı/lanolin, balmumu, karboksipolimetilen ve selüloz türevleri ve/veya gliseril monostearat ve/veya iyonik olmayan emülsifiyan ajanları içine alır.

Losyonlar sulu veya yağlı baz ile formüle edilebilir ve genel olarak aynı zamanda bir veya daha fazla emülsifiyan ajan, stabilizan ajan, dispersiyon ajanı, süspansiyon ajanı veya kıvam verici ajanı da içerir.

5 Harici uygulama için tozlar uygun olan herhangi bir toz bazın, örneğin; talk, laktoz veya nişasta yardımıyla oluşturulabilir. Damlalar sulu veya susuz baz ile formüle edilebilir, aynı zamanda bir veya daha fazla dispersiyon ajanı, çözündürme ajanı, süspansiyon ajanı veya koruyucuları kapsar.

10 Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, bileşimin transdermal taşınması için örneğin; aktif bileşeni deri içine taşıyan plasterler veya diğer cihazlar (örneğin; basınçlı gaz cihazları) içine formüle edilebilir.

Bukkal uygulama için bileşimler, geleneksel şekilde formüle edilen tabletler veya lozanjlar şeklini alabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, aynı zamanda süpozituarlar şeklinde, örneğin; kakao yağı veya diğer gliseritler gibi geleneksel süpozituar bazlarını içerenler şeklinde de formüle edilebilir.

20 Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, birim doz şeklinde, örnek olarak; bolus enjeksiyonu veya sürekli enfüzyon yoluyla parenteral uygulama şeklinde takdim edilebilir ve birim doz şeklinde, örneğin; ampuller, flakonlar, küçük hacimli enfüzyonlar veya önceden doldurulmuş şırıngalar şeklinde
25 veya ilave edilen koruyucu ile çok dozlu kaplarda da takdim edilebilir. Bileşimler sulu veya susuz taşıyıcılar içinde çözeltiler, süspansiyonlar

veya emülsiyonlar gibi şekiller alabilir ve anti-oksidanlar, tamponlar, antimikrobiyal ajanlar ve/veya toniklik ayarlayıcı ajanlar gibi formülasyon ajanlarını içerebilir. Alternatif olarak, kullanımdan önce aktif bileşen uygun bir taşıyıcı örneğin; steril, pirojensiz su ile
 5 hazırlamak için toz halde olabilir. Kuru takdim şekli steril toz aseptik şekilde ayrı ayrı steril kaplar içine doldurularak veya steril çözelti aseptik şekilde her bir kaba doldurularak ve dondurulup kurutularak hazırlanabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul
 10 edilebilir tuzları, aynı zamanda aktivitelerini modüle etmek üzere adjuvanları şeklinde aşılar ile de formüle edilebilir. Bu tip bileşimler antikor (antikorlar) veya antikor parçası (parçaları) veya protein, DNA, canlı veya ölü bakteriler ve/veya virüsler veya virüs benzeri partiküller de dahil olmak üzere ancak bunlar ile sınırlı olmaksızın
 15 antijenik bileşeni alüminyum tuzları, yağlı ve sulu emülsiyonlar, ısı şoklu proteinler, lipid A preparatları ve türevleri, glikolipidler, CpG DNA veya benzer ajanlar gibi diğer TLR agonistleri, GM-CSF veya IL-12 gibi sitokinler veya benzer ajanlar da dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın adjuvan aktiviteli bir veya daha fazla
 20 bileşen ile birlikte içerebilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, tek başına veya diğer terapötik ajanlar ile bileşim halinde kullanılabilir. Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, ve diğer farmasötik açıdan kabul
 25 edilebilir aktif ajan (ajanlar) birlikte veya ayrı ayrı tatbik edilebilir ve ayrı ayrı tatbik edildikleri zaman, uygulama herhangi bir sırayla aynı anda veya ardışık şekilde olabilir. Formül (I)'in

bileşiminin(bileşiklerinin) ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun(tuzlarının), ve diğer farmasötik açıdan kabul edilebilir aktif ajanın(ajanların) miktarları ve bağlı uygulama zamanları, arzu edilen kombine terapötik etkiye ulaşmak üzere seçilecektir. Formül (I)'in

5 bileşiminin ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun diğer tedavi ajanları ile kombinasyonunun uygulanması, her iki bileşiği içine alan tek bir farmasötik bileşim içinde eş zamanlı uygulama yoluyla veya her biri bileşiklerin birini içeren ayrı farmasötik bileşimler halinde olabilir. Alternatif olarak, kombinasyon bir tedavi

10 ajanının ilk olarak tatbik edildiği ve diğerinin ikinci tatbik edildiği veya tam tersi şekilde ardışık şekilde, ayrı ayrı tatbik edilebilir. Bu tip ardışık uygulama zaman açısından yakın veya uzak olabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, viral enfeksiyonların önlenmesinde veya tedavisinde

15 kullanışlı bir veya daha fazla ajanla kombinasyon halinde kullanılabilir. Bu tip ajanların örnekleri, sınırlama olmaksızın WO 2004/037818-A1'de, yanı sıra WO 2004/037818 ve WO 2006/045613'te; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, yanı sıra WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO

20 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245'te açıklananlar gibi polimeraz inhibitörlerini ve benzer ajanları;

25 asiklovir, famsiklovir, gansiklovir, sidofovir, lamivudin ve benzer ajanlar gibi replikasyon inhibitörlerini; HIV proteaz inhibitörleri sakuinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir,

brekanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir ve HCV proteaz inhibitörleri BILN2061, VX-950, SCH503034; ve benzer ajanlar gibi proteaz inhibitörlerini; zidovudin, didanosin, lamivudin, zalkitabin, abasavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoksil, fozivudin, todoksil, emtrisitabin, alovudin, amdoksovir, elvusitabin ve benzer ajanlar gibi nükleotit ve nükleotit tersine transkriptaz inhibitörlerini; nevirapin, delavirdin, efavirenz, lovirid, immunokal, oltipraz, kapravirin, TMC-278, TMC-125, etravirin ve benzer ajanlar gibi nükleozit olmayan tersine transkriptaz inhibitörlerini (immunokal, oltipraz vb. gibi anti-oksidan aktiviteye sahip olan bir ajan da dahil olmak üzere); enfuvirtid (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix ve benzer ajanlar giriş inhibitörlerini; L-870,180 ve benzer ajanlar gibi entegraz inhibitörlerini; PA-344 ve PA-457 ve benzer ajanlar gibi tomurcuklanma inhibitörlerini; WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 ve WO 2004/054581'de açıklananların yanı sıra vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449 ve benzer ajanlar gibi kemokin reseptörü inhibitörlerini; CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir ve benzer ajanlar gibi nöraminidaz inhibitörlerini; amantadin veya rimantadin ve benzer ajanlar gibi iyon kanalı blokerlerini; ve ISIS-14803 ve benzer ajanlar gibi müdahil RNA ve antisens oligonükleotitleri; tayin edilmemiş etki mekanizmalı antiviral ajanları, örneğin; WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/12201 1'de açıklananlar, ribavirin ve benzer ajanları içine alır. Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, viral enfeksiyonların, örneğin; immün terapiler (mesela; interferon veya diğer sitokinler / kemokinler, sitokin / kemokin reseptör modülatörleri, sitokin agonistleri veya antagonistleri

ve benzer ajanlar) önlenmesinde veya tedavisinde kullanışlı olabilen bir veya daha fazla ajanla; ve terapötik aşılar, antifibrotik ajanlar, kortikosteroidler veya NSAİİler/nonsteroidal anti enflamatuvar ajanlar gibi anti-enflamatuvar ajanlar ve benzer ajanlar ile kombinasyon halinde de kullanılabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, alerjik hastalık, enflamatuvar hastalık, otoimmün hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde yararlı olabilen bir veya daha fazla diğer ajan ile örneğin; antijen immünoterapisi, anti-histaminler, steroidler, NSAİİler, bronkodilatörler (örneğin; beta 2 agonistleri, adrenerjik agonistleri, antikolinergik ajanlar, teofilin), metotreksat, lökotrien modülatörleri ve benzer ajanlar; anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 ve benzer ajanlar gibi monoklonal antikor terapisi; reseptör terapileri örnek olarak; entanecept ve benzer ajanlar; antijen spesifik olmayan immünoterapiler (örneğin; interferon veya diğer sitokinler / kemokinler, sitokin / kemokin reseptör modülatörleri, sitokin agonistleri veya antagonistleri, TLR agonistleri ve benzer ajanlar) ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları, kanserin tedavisinde veya önlenmesinde yararlı olabilen bir veya daha fazla diğer ajan ile örneğin; alkilleme ajanları, topoizomeras inhibitörleri, antimetabolitler, antimitotik ajanlar, kinaz inhibitörleri ve benzer ajanlar gibi kemo-terapötikler; trastuzumab, gemtuzumab ve benzer ajanlar gibi monoklonal antikor; ve tamoksifen, goserelin ve benzer ajanlar gibi hormon tedavisi ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

Buluşa uygun şekildeki farmasötik bileşimler, diğer terapötik alanlarda, örneğin; gastrointestinal hastalıklarda tek başına veya en az bir diğer terapötik ajan ile kombinasyon halinde de kullanılabilir. Buluşa uygun şekildeki bileşimler aynı zamanda gen replasman tedavisi ile kombinasyon halinde de kullanılabilir.

Tarifname, diğer bir yaklaşımda formül (I)'in bir bileşiğini veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu, en az bir diğer terapötik açıdan aktif ajan ile birlikte kapsayan bir kombinasyonu içine alır.

Yukarıda işaret edilen kombinasyonlar, uygun bir şekilde farmasötik bir bileşim şeklinde kullanım için takdim edilebilir ve bundan dolayı, yukarıda tarif edildiği gibi bir kombinasyonu en az bir farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcı ile kapsayan farmasötik bileşimler, tarifnamenin diğer bir yaklaşımını takdim etmektedir.

Formül (I)'in bileşiğinin ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun terapötik açıdan etkin miktarı, bir dizi etmene bağlı olacaktır. Örneğin, türler, alıcının yaşı ve ağırlığı, tedavi gerektiren kesin durum ve bunun şiddeti, bileşimin tabiatı ve uygulama yolu dikkate alınması gereken bütün etmenlerdir. Terapötik açıdan etkin miktar nihayetinde başvuru uzman hekimin kararı olmalıdır. Ne olursa olsun, zayıf insanların tedavisi için mevcut buluşun bileşiğinin etkin miktarı, gün başına 0.0001 ila 100 mg/kg vücut ağırlığı aralığı içinde olmalıdır. Daha çok etkin miktar gün başına 0.001 ila 10 mg/kg aralığında olmalıdır. Bundan ötürü, 70 kg ağırlığındaki bir yetişkin için gün başına fiili miktarın örneği genellikle 7 ila 700 mg olacaktır.

İntranazal ve inhalasyon uygulaması yolları için, 70 kg ağırlığındaki bir yetişkin için tipik dozlar gün başına 1 mikrogram ila 1 mg aralığı içinde olmalıdır. Bu miktar günde tek doz halinde veya toplam günlük dozun aynı olacağı şekilde gün başına birkaç bölünmüş dozda (iki, üç, 5 dört, beş veya daha fazla gibi) verilebilir. Formül (I)'in bileşiğinin farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun etkin miktarı, haddizatında formül (I)'in bileşiğinin etkin miktarının veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun bir oranı şeklinde tayin edilebilir. Benzer dozajlar, burada işaret edilen diğer durumların tedavisi için 10 uygun olmalıdır.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları aynı zamanda herhangi bir uygun sıklıkta, örneğin; hafta başına 1-7 kere de tatbik edilebilir. Kesin dozlama rejimi elbette ki terapötik endikasyon, hastanın yaşı ve durumu ve seçilen özel 15 uygulama yolu gibi etmenlere bağlı olacaktır.

Farmasötik bileşimler, birim doz başına önceden saptanmış miktarda aktif bileşen içeren birim doz şekillerinde takdim edilebilir. Böyle bir ünite, tedavi edilmekte olan durum, uygulama yolu ve hastanın yaşı, ağırlığı ve durumuna bağlı olarak, sınırlayıcı olmayan 20 bir örnek olarak; 0.5 mg ila 1 g formül (I)'in bileşiğini ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu içerebilir. Tercih edilen birim dozaj bileşimleri, burada yukarıda anlatıldığı gibi bir günlük dozu veya alt dozları veya aktif bileşenin uygun bir fraksiyonunu içerenlerdir. Bu tip farmasötik bileşimler, eczacılık alanında iyi 25 bilinen herhangi bir yöntem yoluyla hazırlanabilir.

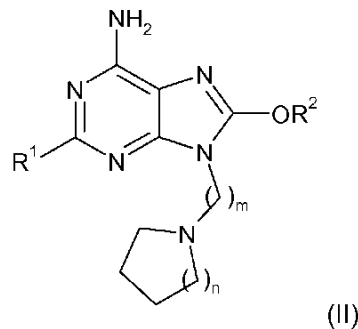
Bundan ötürü ayrıca formül (I)'in bileşimini ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunu ve bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir seyreltici veya taşıyıcıyı kapsayan farmasötik bir bileşim temin edilmektedir.

5 Tarifnameye uygun olarak, aynı zamanda bu tip bir farmasötik bileşimin hazırlanması için, formül (I)'in bileşiğinin ve bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzunun, bir veya daha fazla seyreltici veya taşıyıcı ile karıştırılmasını kapsayan bir proses de temin edilmektedir.

10 Tarifname ve takip eden istemler boyunca, kapsam aksini gerektirmediği takdirde, 'kapsamak' ve 'kapsamaktadır' ve 'kapsar' gibi varyasyonların, belirtilen tamsayıyı veya aşamayı veya tamsayı grubunu içine aldığı ancak herhangi bir diğer tamsayıyı veya aşamayı ya da tamsayı grubunu veya aşamaları hariç bırakmadığının
15 ima edildiği anlaşılabacaktır.

Formül (I)'in bileşikleri ve bunun tuzları, burada daha sonra tarif edilen metodoloji yoluyla hazırlanabilir, bu da bu tarifnamenin diğer yaklaşımlarını meydana getirmektedir.

20 Tarifnameye uygun olarak, formül (I)'in bileşiğinin hazırlanması için bir proses temin edilmekte olup, proses, formül (II)'nin bileşiğinin korumasının kaldırılmasını kapsar:

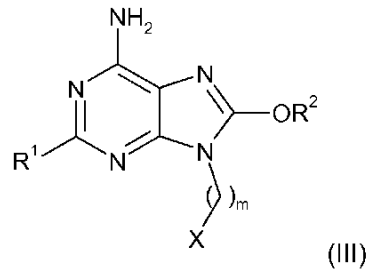


buradaki R^1 , m ve n burada formül (I)'in bileşiği için daha önce tarif edildiği gibidir ve R^2 C_{1-6} alkildir ve bundan sonra eğer gerekirse, aşağıdaki isteğe bağlı aşamaların bir veya daha fazlası gerçekleştirilir:

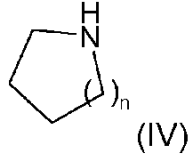
- (i) herhangi bir koruyucu grubun uzaklaştırılması;
- 5 (ii) bu şekilde oluşturulan bileşiğin tuzunun hazırlanması.

Örnek olarak, formül (II)'nin bileşiği, uygun bir asidin, çözeltisinin varlığında uygun bir çözücü içinde, örneğin; 1,4-dioksan içinde hidrojen klorürün bir çözeltisi içinde çözündürülür ve uygun bir sıcaklıkta, mesela oda sıcaklığında, uygun bir süre, örneğin; 12-24
10 saat süreyle karıştırılır. Çözücü düşürülmüş basınç altında uzaklaştırılır ve bakiye uygun bir çözücü içinde örneğin; metanol içinde çözündürülür ve iyon değiştirme kartuşuna, örneğin; aminopropil SPE kartuşuna yüklenir. Kartuş uygun bir çözücü, örneğin; metanol ile elüe edilir ve çözücü, formül (I)'in bileşiğini
15 vermek üzere uzaklaştırılır.

Formül (II)'nin bileşiği, formül (III)'ün bileşiğinin:



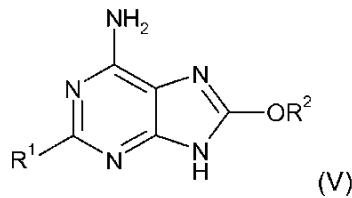
buradaki R^1 ve m burada formül (I)'in bileşiği için daha önce tarif edildiği gibidir ve R^2 formül (II)'nin bileşiği için tarif edildiği gibidir
20 ve X bir çıkan gruptur, örneğin; bromo veya klor gibi bir halo grubudur, formül (IV)'ün bileşiği:



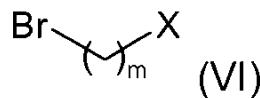
buradaki n, formül (I)'in bileşiği için daha önce tarif edildiği gibidir, ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir

Ornek olarak, formül (III)'ün bileşiği, formül (IV)'ün bileşiği ve uygun bir baz, mesela N,N-diizopropiletilamin, uygun bir çözücü içinde, örneğin; DMF içinde çözündürülür ve uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 50-60°C'de, uygun bir süre, örneğin; 46-50 saat süreyle ısıtılır. Eğer gerekli ise, ilave formül (IV) bileşiği ve baz ilave edilir ve reaksiyon karışımı, uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 50-60°C'de, uygun bir süre, örneğin; 46-50 saat süreyle ısıtılır. Urün daha sonra geleneksel araçlar kullanılarak, örneğin; uygun organik çözücü ve su arasında partisyone etme yoluyla reaksiyondan ekstre edilir, ardından organik faz izole edilir ve çözücü uzaklaştırılır ve eğer gerekirse, saflaştırılır.

Formül (III)'ün bileşiği, formül (V)'in bileşiğinin, örneğin; trifluoroasetat tuzu gibi formül (V)'in bileşiğinin bir tuzunun:



buradaki R¹ daha önce formül (I)'in bileşiği için burada tarif edildiği gibidir ve R² formül (II)'nin bileşiği için tarif edildiği gibidir, formül (VI)'nın bileşiği:



burada m daha önce formül (I)'in bileşiği için burada tarif edildiği gibidir ve X ise formül (III)'ün bileşiği için daha önce burada tarif edildiği gibidir, ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

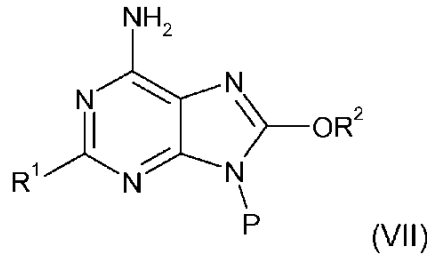
Ornek olarak, formül (V)'in bileşiğinin trifluoroasetat tuzu ve
 5 uygun bir baz, örneğin; potasyum karbonat, uygun bir çözücü, örneğin; DMF içinde süspanse edilir ve uygun bir sıcaklığa, örneğin; ; 50-60°C'ye, uygun atmosfer altında, örneğin; azot atmosferi altında, uygun bir süre, örneğin; 20-120 dakika süreyle ısıtılır. Karışım uygun bir sıcaklığa, örneğin; oda sıcaklığına soğutulur ve formül (VI)'nın
 10 bileşiği ilave edilir ve karıştırmaya uygun bir süre, örneğin; 18-24 saat oda sıcaklığında devam edilir. Çözücü düşürülmüş basınç altında uçurulur ve bakiye uygun bir çözücü, örneğin; DCM ve su arasında partisyone edilir. Ham ürün daha sonra organik fazdan izole edilir ve kolon kromatografisi gibi geleneksel teknikler yoluyla saflaştırılır.

15 Alternatif olarak, formül (II)'nin bileşiği, formül (V)'in bileşiğinin, örneğin; trifluoroasetat gibi formül (V)'in bileşiğinin bir tuzunun, 'tek kap' prosesi şeklinde, X'in bromo olduğu formül (VI)'nın bileşiği ve formül (IV)'in bileşiği ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

20 Ornek olarak, formül (V)'in bileşiğinin trifluoroasetat tuzu, uygun bir çözücü, örneğin; DMF içinde çözündürülür ve uygun bir baz örneğin; potasyum karbonat ilave edilir. Reaksiyon karışımı uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 45-60°C'de, uygun bir atmosfer altında, örneğin; azot atmosferi altında, uygun bir süre, örneğin, 1-2 saat
 25 süreyle karıştırılır ve daha sonra, uygun bir sıcaklığa, örneğin; oda sıcaklığına soğutulur. X'in bromo olduğu formül (VI)'nın bileşiği

daha sonra ilave edilir ve uygun bir süreyle, örneğin 40-60 dakika karıştırıldıktan sonra, formül (IV)'ün bileşiği ve uygun bir baz, örneğin; trietilamin, uygun bir çözücü içinde, örneğin; DMF içinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı daha sonra uygun bir süre, örneğin; 12-24 saat süreyle karıştırılır. Çözücü uzaklaştırılır ve bakiye uygun organik çözücü, örneğin; diklorometan ve su arasında partisyone edilir. Formül (II)'nin ham ürünü geleneksel yollarla izole edilir ve örneğin kromatografi yoluyla saflaştırılır.

Formül (V)'in bileşiğinin bir tuzu, uygun bir asidin, örneğin; trifluoroasetik asidin varlığında, formül (VII)'nin bileşiğinin korumasının kaldırılması yoluyla hazırlanabilir:

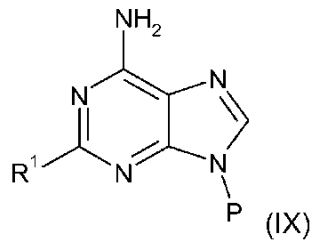


buradaki R¹ daha önce formül (I)'in bileşiği için burada tarif edildiği gibidir ve R² formül (II)'nin bileşiği için tarif edildiği gibidir ve P bir koruyucu gruptur, örneğin; tetrahidro-2H-piran-2-il grubudur.

Ornek olarak, uygun bir asit, mesela trifluoroasetik asit, formül (VII)'nin bileşiğinin uygun bir çözücü mesela metanol içindeki çözeltisine ilave edilir. Karışım uygun sıcaklıkta, örneğin oda sıcaklığında, uygun bir süre, örneğin; 48-72 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, daha sonra, uygun bir çözücü, mesela etil asetat ile seyreltilmeden önce, düşürülmüş basınç altında konsantre edilir. Sonuçta meydana gelen karışım filtre edilir ve küçük hacim uygun çözücüyle, örneğin; etil asetat ile süzüntü renksiz hale geçene kadar

yıkanır. Bakiye açık havada ve sonra, formül (V)'ün bileşiğinin tuzunu vermek üzere düşürülmüş basınç altında kurutulur. Süzüntü konsantre edilebilir ve konsantre uygun bir çözücünün, örneğin; etil asetatın küçük bir hacmi ile seyreltilir ve sonra filtre edilir ve formül (V)'in bileşiğinin tuzunun ikinci ürününü vermek üzere kurutulur.

Formül (V)'in bileşiğinin bir tuzu, örneğin; trifluoroasetat tuzu, aynı zamanda formül (IX)'un bileşiğinin:

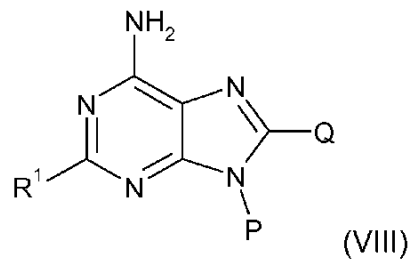


buradaki R¹ daha önce formül (I)'in bileşiği için burada tarif edildiği gibidir ve P formül (VII)'nin bileşiği için burada daha önce tarif edildiği gibidir, uygun bir halojenleme ajanıyla, örneğin; N-bromosüksinimid ile reaksiyonu yoluyla, ardından alkoksit anyonuyla, örneğin; monoksit anyonu ile reaksiyon yoluyla ve daha sonra uygun bir asidin, örneğin; trifluoroasetik asidin varlığında izole edilmesi yoluyla da hazırlanabilir.

Ornek olarak, formül (IX)'un ham bileşiğinin uygun bir kuru çözücü içindeki, örneğin; kuru kloroform içindeki bir çözeltisine, uygun bir sıcaklıkta, örneğin; oda sıcaklığında, porsiyonlar halinde uygun bir halojenleme ajanı, mesela N-bromosüksinimid uygun bir süreyle, örneğin; 5 dakika süreyle ilave edilir. Çözelti uygun bir sıcaklıkta, örneğin; oda sıcaklığında, uygun bir süre, örneğin; 25-35 dakika süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı daha sonra su ile yıkanır ve organik faz, örneğin; hidrofobik cam tozu içinden geçirilerek

kurutulur ve düşürülmüş basınç altında konsantre edilir. Sonuçta meydana gelen katı madde, uygun bir çözücü, örneğin; kuru metanol ve uygun alkoksit, örneğin; sodyum metoksidin metanol içindeki bir çözeltisi içinde çözündürülür, uygun bir sıcaklıkta, örneğin; oda sıcaklığında, inert bir atmosfer altında, örneğin azot atmosferi altında ilave edilir. Reaksiyon karışımı, kondansatör takılarak uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 60-70°C’de, uygun bir süre, örneğin; 12-18 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı sonra soğutulur ve düşürülmüş basınç altında konsantre edilir. Bakiye daha sonra uygun bir çözücü içine, örneğin; etil asetat içine alınır ve uygun bir sulu vasat içine, örneğin; doymuş sulu amonyum klorür çözeltisine dökülür. Organik tabaka ayrılır ve su ile daha da yıkanır, örneğin; magnezyum sülfat üzerinden kurutulur, filtre edilir ve düşürülmüş basınç altında konsantre edilir. Bu maddenin uygun kuru çözücü, örneğin; kuru metanol içindeki çözeltisine, uygun bir sıcaklıkta, örneğin oda sıcaklığında, uygun bir asit, örneğin; trifluoroasetik asit ilave edilir. Reaksiyon uygun bir süre, örneğin; 25-35 saat süreyle karıştırılır ve formül (V)’in bileşiğini vermek üzere düşürülmüş basınç altında konsantre edilir.

Formül (VII)’nin bileşiği, formül (VIII)’in bileşiğinin:



buradaki R¹ daha önce formül (I)’in bileşiği için burada tarif edildiği gibidir, P formül (VII)’nin bileşiği için burada daha önce tarif edildiği

gibidir ve Q bir halojen atomudur, örneğin; brom atomudur, alkoksit anyonuyla, örneğin; metoksit anyonu ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

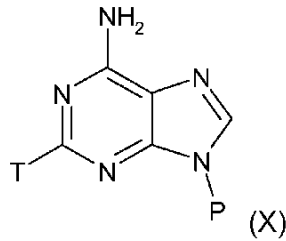
Örneğin, formül (VIII)'in bileşiğinin uygun bir çözücü mesela metanol içindeki bir çözeltisi, uygun bir alkoksit, örneğin; sodyum metoksit çözeltisi ile uygun bir çözücü içinde, örneğin; metanol içinde uygun bir süre, örneğin; 4-5 saat süreyle kaynamaya ısıtılır. Reaksiyon karışımı düşürülmüş basınç altında konsantre edilir ve uygun organik çözücü, örneğin; etil asetat ve uygun sulu vasat, örneğin; doymuş sulu amonyum klorür çözeltisi arasında partisyone edilir. Organik faz ayrılır, örneğin; tuzlu su ile yıkanır ve örneğin; hidrofobik cam tozu içinden geçirilerek kurutulur. Çözücü sonra formül (VII)'nin bileşiğini vermek üzere düşürülmüş basınç altında uzaklaştırılır.

Formül (VIII)'in bileşiği, formül (IX)'un bileşiğinin, N-bromosüksinimid gibi uygun bir halojenleme ajanı ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

Örnek olarak, formül (IX)'un bileşiği uygun bir çözücü içinde, örneğin; kloroform içinde çözündürülür ve uygun bir sıcaklığa, örneğin; 0-0.5°C'ye soğutulur. Bu çözeltiye, sıcaklık yaklaşık olarak 3°C'nin altında tutulurken, N-bromosüksinimid gibi uygun bir halojenleme ajanı ilave edilir. Çözelti uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 2-3°C'de, uygun bir süre, örneğin; 30-45 dakika süreyle karıştırılır, sonra uygun bir sıcaklığa, örneğin; oda sıcaklığına ısınmasına izin verilir ve uygun bir süreyle, mesela 5-7 saat süreyle karıştırılır. Reaksiyon karışımı, su ile yıkanır ve organik faz kurutulur ve örneğin; hidrofobik cam tozu kullanılarak sulu fazdan ayrılır. Organik çözücü

daha sonra uzaklaştırılır ve formül (VIII)'in bileşiğini vermek üzere, ham ürün, örneğin; kromatografi yoluyla saflaştırılır.

R^1 in C_{1-6} alkoksi olduğu formül (IX)'un bileşiği, formül (X)'un bileşiğinin:



5

buradaki P, formül (VII)'nin bileşiği için daha önce burada tarif edildiği gibidir ve T uygun bir çıkan gruptur, örneğin; bir halojen atomudur, mesela bir klor atomu veya flüor atomudur, formül (IIIS)'in çözücüsü içinde hazırlanan

10 R^1-H (XIIIS)

buradaki formül (XIII)'ün bileşiğindeki R^1 grubu, formül (XIIIS)'nin çözücüsündeki R^1 grubu ile aynıdır, formül (XIII)'ün bileşiğinin bir çözeltisi ile:

R^1-M (XIII)

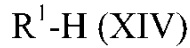
15 buradaki R^1 C_{1-6} alkoksidir ve m ise sodyum gibi uygun bir alkali metal liganttır, reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

Örnek olarak, sodyum t-butoksit gibi formül (XIII)'ün bileşiği, formül (XIIIS)'in çözücüsüne ilave edilir. Karışım homojen olana kadar karıştırılır, sonra formül (VII)'nin bileşiği ilave edilir.

20 Reaksiyon karışımı uygun bir sıcaklığa, örneğin; $100^\circ C$ 'ye, uygun bir süre, örneğin; 12-18 saat süreyle ısıtılır. Çözücü önemli ölçüde

düşürülmüş basınç altında uzaklaştırılır ve uygun bir çözücü, mesela dietil eter ve su arasında partisyone edilir. Organik faz ayrılır ve sulu faz, daha çözücü ile tekrar ekstre edilir. Organik tabakalar sonra izole edilir, birleştirilir, uygun bir kurutma ajanı, örneğin; susuz
 5 magnezyum sülfat kullanılarak kurutulur. Kurutma ajanı filtre edilerek uzaklaştırılır ve R¹in C₁₋₆alkoksi olduğu formül (IX)'un bileşiğini vermek üzere çözücü düşürülmüş basınç altında üründen uzaklaştırılır.

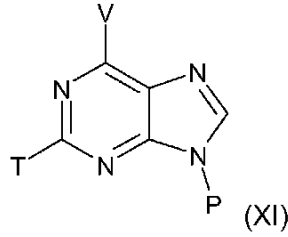
R¹in C₁₋₆alkilamino olduğu formül (IX)'un bileşiği, formül (X)'un bileşiğinin, formül (XIV)'ün bileşiği ile reaksiyonu yoluyla
 10 hazırlanabilir:



buradaki R¹ C₁₋₆alkilaminodur.

Örnek olarak, formül (XIV)'ün bileşiği, uygun bir kuru çözücü içinde, örneğin; kuru etilen glikol içinde, uygun bir sıcaklıkta,
 15 örneğin; oda sıcaklığında, uygun bir inert atmosfer altında, mesela azot atmosferi altında formül (X)'un bileşiğinin çözeltisine ilave edilir. Reaksiyon karışımı uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 110-130°C'de, uygun bir süreyle, mesela 12-18 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon daha sonra uygun bir sıcaklığa, mesela oda sıcaklığına
 20 soğutulur, uygun bir çözücüyle, örneğin; etil asetat ile seyreltilir ve su ile yıkanır. Organik tabaka uygun bir kurutma ajanıyla, örneğin; susuz magnezyum sülfat ile kurutulur, filtre edilir ve R¹in C₁₋₆ alkilamino olduğu formül (IX)'un bileşiğini ürün olarak vermek üzere düşürülmüş basınç altında konsantre edilir.

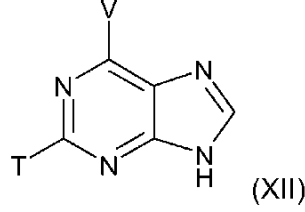
25 Formül (X)'un bileşiği, formül (XI)'in bileşiğinin:



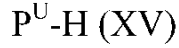
buradaki P, formül (VII)'nin bileşiği için daha önce burada tarif edildiği gibidir ve T formül (X)'un bileşiği için burada daha önce tarif edildiği gibidir ve V uygun bir çıkan gruptur, mesela bir halojen atomudur, mesela bir klor atomudur, amonyağın alkollü çözeltisiyle, 5 örneğin; amonyağın izo-propil alkol içindeki bir çözeltisi ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

Örnek olarak, formül (XI)'in bileşiği, amonyağın alkollü çözeltisiyle, örneğin; izo-propil alkol içindeki 2M amonyak çözeltisi 10 ile, uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 50-60°C'de, uygun bir süreyle, mesela 5-6 saat süreyle ısıtılır. Reaksiyon karışımı daha sonra uygun bir sıcaklıkta, örneğin; oda sıcaklığında, uygun bir süre, mesela 12-18 saat süreyle beklemeye bırakılır. Amonyağın alkollü çözeltisinin diğer bir miktarı, örneğin; ; izo-propil alkol içindeki 2M amonyak çözeltisi, 15 sonuçta meydana gelen keki parçalamak üzere ilave edilir ve reaksiyon karışımı, reaksiyon tamamlanana kadar bir süre daha mesela 8-10 saat daha ısıtılır. Reaksiyon karışımına su ilave edilir ve katı madde filtrasyon yoluyla uzaklaştırılır, uygun yıkama vasatı ile örneğin; izo-propil alkol ve su karışımı ile yıkanır ve sonra, formül 20 (X)'un bileşiğinin birinci ürününü vermek üzere örneğin; emme altında havada kurutma yoluyla kurutulur. Süzüntünün bir süre daha, örneğin 12-18 saat daha beklemesine izin verilir ve sonuçta meydana gelen formül (X)'un bileşiğinin sonuçta meydana gelen ikinci ürünü filtrasyon yoluyla izole edilir ve kurutulur.

Formül (X)'un bileşiği, aynı zamanda formül (XII)'nin bileşiğinin:



buradaki T formül (X)'un bileşiği için burada daha önce tarif edildiği gibidir ve V ise formül (XI)'in bileşiği için burada daha önce tarif edildiği gibidir, formül (XV)'in bileşiği ile:

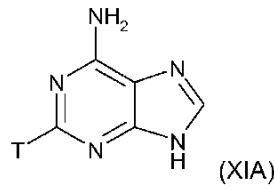


buradaki P^U koruyucu grup P'ye uygun bir öncül maddedir örneğin; 3,4-dihidro-2H-pirabil grubudur, reaksiyonu yoluyla, ardından amonyanın alkollü bir çözeltisi, örneğin; izo-propil alkol içindeki amonyak çözeltisi ile reaksiyon yoluyla da hazırlanabilir.

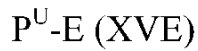
Örnek olarak, p-toluensülfonik asit monohidrat, uygun bir kuru çözücü içinde, örneğin; kuru etil asetat içinde, formül (XII)'nin bileşiğinin çözeltisine ilave edilir. Reaksiyon karışımı, uygun bir sıcaklığa, örneğin; 50-60°C'ye ısıtılır ve formül (XV)'in bileşiği ilave edilir. Reaksiyon uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 50-60°C'de, uygun bir süre, mesela 1-2 saat süreyle karıştırılır ve çözücü düşürülmüş basınç altında uzaklaştırılır. Sonuçta meydana gelen katı maddenin amonyanın alkollü çözeltisi içindeki, örneğin; izo-propil alkol içindeki 2M amonyak çözeltisi içindeki süspansiyonu, uygun inert bir atmosfer altında, örneğin; azot atmosferi altında, uygun bir sıcaklıkta, mesela 60-70°C'de, uygun bir süre boyunca, mesela 4-5 saat süreyle ekli bir kondansatör ile ısıtılır. Reaksiyon karışımı su içine dökülür ve uygun

bir süreyle, mesela 12-18 saat süreyle soğumaya bırakılır. Sonuçta meydana gelen çökelti filtrasyon yoluyla izole edilir ve formül (X)'un bileşiğini vermek üzere kurutulur.

Formül (X)'un bileşiği aynı zamanda, formül (XIA)'nın
5 bileşiğinin:



buradaki T flüor atomudur, uygun bir koruyucu ajanla, örneğin; N,O-bis(trimetilsilil)asetamid gibi bir sililleme ajanı ile reaksiyonu yoluyla, ardından formül (XIA)'nın korumalı bileşiğinin, formül (XVE)'nin
10 bileşiği ile:



buradaki P^U koruyucu grup P için uygun bir öncül maddedir, örneğin; 3,4-dihidro-2H-piranil grubudur ve E ise bir açiloksi grubudur, mesela bir asetat grubudur, reaksiyonu yoluyla da hazırlanabilir.

15 Örnek olarak, uygun bir koruyucu ajan, mesela N,O-bis(trimetilsilil)asetamid, formül (XIA)'nın bileşiğinin, örneğin; 2-fluoro-1H-purin-6-amin'in, uygun bir susuz çözücü içindeki, mesela susuz asetonitril içindeki karıştırılan süspansiyonuna ilave edilir ve sonuçta meydana gelen karışım uygun bir süreyle, mesela 2-3 saat
20 süreyle kaynamaya ısıtılır. Reaksiyon karışımı daha sonra uygun bir sıcaklığa, örneğin; 0-5°C'ye ısıtılır. Formül (XVE)'nin bileşiğinin, örneğin; tetrahidropiranil asetatın, uygun susuz bir çözücü içindeki mesela susuz asetonitril içindeki çözeltisi, daha sonra yavaşça ilave

edilir, ardından damla damla olacak şekilde bir Lewis asidi, örneğin; trimetilsilil trifluorometansülfonat ilave edilir. Reaksiyon sıcaklığı uygun bir sıcaklığa, örneğin; 8-15°C'ye ayarlanır ve karıştırmaya bir süre daha, örneğin 1-2 saat daha devam edilir. Karışım daha sonra 1M sodyum karbonat ilavesi ile doyurulur. Organik tabaka, karıştırma ile 0°C'ye soğutulur. Çöken katı madde daha sonra örneğin filtrasyon yoluyla toplanır ve kurutulur.

Formül (XI)'in bileşiği, formül (XII)'nin bileşiğinin, formül (XV)'in bileşiği ile reaksiyonu yoluyla hazırlanabilir.

Ornek olarak, formül (XII)'nin bileşiğine uygun bir organik çözücü, mesela etil asetat ilave edilir, ardından p-toluensülfonik asit eklenir. Karışım, uygun bir sıcaklığa, örneğin; 50-60°C'ye ısıtılır ve sonra, 3,4-dihidro-2H-piran ilave edilir. Reaksiyon karışımı daha sonra uygun bir sıcaklıkta, örneğin; 50-60°C'de uygun bir süre, mesela 4-5 saat ısıtılır. Çözücü daha sonra ürün olarak formül (XI)'in bileşiğini vermek üzere reaksiyon karışımından düşürülmüş basınç altında uzaklaştırılır.

Kısaltmalar

Aşağıdaki liste, burada kullanıldığı gibi belirli kısaltmaların tanımlarını temin etmektedir. Listenin kapsamlı olmadığı fakat aşağıda bulunmayan kısaltmaların bu alanda uzman kimselerce açıkça bilindiği takdir edilecektir.

DCM	Diklorometan
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
EtOAc	Etil asetat

	Et ₂ O	Dietil eter
	HCl	Hidroklorik asit
	HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
5	ISCO Companion	Presearch Limited, Basingstoke, Hants., RG24 8PZ, İngiltere’den temin edilebilen UV absorpsiyon yoluyla fraksiyon analizli otomatik alev kromatografisi cihazı
10	MDAP HPLC	Elektrosprey kütle spektroskopisi yoluyla fraksiyonların analizi ve iki çözücülü gradyan kullanılarak C ₁₈ kolonunda tersine faz HPLC
	SPE	Katı faz ekstraksiyonu
	MeOH	Metanol
	dak.(min)	dakika
15	Temizlendi (Stripped)	Düşürülmüş basınç altında çözücünün uzaklaştırılması
	TFA	Trifluoroasetik asit
	iPr	izo-Propil
	t-Bu	ters-Butil
20	Ms	Mezil
	Ac	Asetil
	n-Bu	n-Butil
	Ph	Fenil
	rt	oda sıcaklığı

25 Burada daha önce tarif edilen sentetik prosesler Şema 1’de özetlenmektedir.



Şema 1'in sentetik aşamalarının her bir için tipik reaksiyon koşulları aşağıda temin edilmektedir:

A Dihidropiran / paratoluen sülfonik asit, örneğin 50°C, 3-6 saat süreyle

5 A1 Dihidropiran / paratoluen sülfonik asit, örneğin 50°C, 1 saat süreyle, daha sonra amonyak / iPrOH, örneğin 60°C, 4 saat süreyle, sonra su ilavesi ve oda sıcaklığına 12-18 saat süreyle soğutma

A2 MeCN içinde BSA, geri çeviren soğutucuda kaynatma, 0°C'ye soğutma, sonra MeCN içinde THP asetat, sonra NaHCO₃ (sulu)

10 B Amonyak/iPrOH, örneğin, 50°C 5 saat süreyle, sonra oda sıcaklığında 12-18 saat süreyle, sonra 50°C 9 saat süreyle

15 C $X = NH$ için, $R^A = C_{1-6}alkil$: $R^A NH_2$ /etilene glikol örneğin, 120°C 12-18 saat süreyle. $Z = O$ için, $R^A = C_{1-6}alkil$: $R^A ONa$ /BuOH/dimetoksietan örneğin, 93-110°C 12-18 saat süreyle

C1 CHCl₃ içinde NBS örneğin, 0-5°C 30 dakika süreyle, sonra oda sıcaklığında 0.5-1 saat süreyle, sonra örneğin, NaOMe/metanol, N₂ altında/60-70°C/12-18 saat, sonra TFA/MeOH örneğin, oda sıcaklığı 18-65 saat süreyle.

20 D CHCl₃ içinde NBS örneğin, 0-5°C 30 dakika süreyle, sonra oda sıcaklığı 36-48 saat süreyle.

E NaOMe/MeOH örneğin, 4-6 saat süreyle geri çeviren soğutucuda kaynama

F TFA/MeOH örneğin, oda sıcaklığı 18-65 saat süreyle.

G K_2CO_3 /DMF sonra 50°C 1-1.5 saat süreyle, sonra (VI) ilavesi, 40 dakika karıştırma, sonra (IV)/ Et_3N ilavesi, sonra oda sıcaklığı 18 saat süreyle.

5 G1 K_2CO_3 /DMF, sonra 50°C, N_2 altında 30 dakika süreyle, sonra oda sıcaklığı, (VI) ilavesi, 20 saat süreyle karıştırma.

G2 N,N-diizopropiletilaminli DMF içinde çözelti, sonra 50°C 48 saat süreyle, sonra daha (IV) ilavesi, daha sonra 50°C 48 saat süreyle.

H HCl/metanol, sonra oda sıcaklığı 18 saat süreyle.

10 Formüller (IV), (VI), (XIA), (XII), (XIII), (XIV) ve (XV)'in bileşikleri ya literatürden bilinmektedir ya da ticari olarak mevcuttur, örneğin; Sigma-Aldrich, İngiltere'den temin edilebilir veya bilinen prosedürlerle, örneğin; J. March, Advanced Organic Chemistry, 6.Baskı (2007) WileyBlackwell veya Comprehensive Organic
15 Synthesis (Trost B.M. ve Fleming I., (editörler), Pergamon Press, 1991) gibi sentetik metodolojinin standart referans metinlerinde açıklananlar ile aynı şekilde üretilebilir.

Burada tarif edilen sentetik yollarda kullanılabilen diğer koruyucu grupların örnekleri ve bunların uzaklaştırılmaları için yollar,
20 T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4. Edisyon, J. Wiley and Sons, 2006'da bulunabilir.

Burada daha önce tarif edilen reaksiyonların veya proseslerin herhangi biri için geleneksel ısıtma ve soğutma yöntemleri, örneğin; sırasıyla sıcaklığı düzenlenen yağ banyoları veya sıcaklığı düzenlenen
25 sıcak bloklar ve buz/tuz banyoları veya kuru buz/aseton banyoları

kullanılabilir. Geleneksel izolasyon yöntemleri, örneğin sulu veya susuz çözücülerden veya bunların içine ekstraksiyon kullanılabilir. Organik çözücüler, çözeltiler veya ekstrelerin, susuz magnezyum sülfat veya susuz sodyum sülfat ile çalkalanması veya hidrofobik cam 5 tozu içinden geçirilmesi gibi geleneksel kurutma yöntemleri kullanılabilir. Geleneksel saflaştırma yöntemleri, örneğin kristalizasyon ve kromatografi, örneğin; silika kromatografisi veya tersine faz kromatografisi gerektiği gibi kullanılabilir. Kristalizasyon etil asetat, metanol, etanol veya butanol veya bunların sulu karışımları 10 gibi geleneksel çözücüler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Spesifik reaksiyon sürelerinin, sıcaklıkların tipik bir şekilde reaksiyon izleme teknikleri yoluyla, örneğin; ince tabaka kromatografisi veya LC-MS yoluyla saptanabileceği takdir edilecektir.

Uygun olan yerlerde, buluşun bileşiklerinin ayrı ayrı izomerik 15 şekilleri, şiral yüksek performanslı sıvı kromatografisi (şiral HPLC) ve diyastereomerik türevlerin fraksiyonel kristalizasyonu gibi geleneksel prosedürler kullanılarak ayrı ayrı izomerler şeklinde hazırlanabilir.

Bileşiklerin mutlak stereokimyası, X ışını kristallografisi gibi 20 geleneksel yöntemler kullanılarak tayin edilebilir.

Buluşun yaklaşımları, referans yoluyla açıklanmaktadır fakat aşağıdaki Örneklerle hiçbir şekilde kısıtlanmamaktadır.

Genel Deneysel Ayrıntılar

Bileşikler, Advanced Chemistry Developments Inc., Toronto, 25 Ontario, M5H2L3, Kanada'dan ACD/Name PRO 6.02 kimyasal isimlendirme yazılımı kullanılarak isimlendirilmiştir.

Burada refere edildiği gibi LCMS sistemleri A-D'nin deneysel ayrıntıları şu şekildedir:

Sistem A

Kolon: 50mm x 2.1 mm ID, 1.7m Acquity UPLC BEH C₁₈

5 Akış hızı: 1 mL/dak.

Sıcaklık: 40°C

UV teşhis aralığı: 210 ila 350nm

Kütle spektrumu: Alternatif tarama pozitif ve negatif modlu elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak kütle spektrometresinde
10 kaydedildi.

Çözücüler: A: su içinde %0.1 h/h formik asit çözeltisi

B: asetonitril içinde %0.1 h/h formik asit çözeltisi

15

Gradyan:	Süre (dakika)	%A	%B
	0	97	3
	0.1	97	3
	1.4	0	100
20	1.9	0	100
	2.0	97	3

Sistem B

Kolon: 30mm x 4.6mm ID, 3.5µm Sunfire C₁₈ kolon

Akış hızı: 3mL/dak.

Sıcaklık: 30°C

5 UV teşhis aralığı: 210 ila 350nm

Kütle spektrumu: Alternatif tarama pozitif ve negatif modlu elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak kütle spektrometresinde kaydedildi.

Çözücüler: A: su içinde %0.1 h/h formik asit çözeltisi

10 B: asetonitril içinde %0.1 h/h formik asit çözeltisi

Gradyan:	Süre (dakika)	%A	%B
	0	97	3
	0.1	97	3
	4.2	0	100
15	4.8	0	100
	4.9	97	3
	5.0	97	3

Sistem C

Kolon: 50mm x 2.1 mm ID, 1.7µm Acquity UPLC BEH C₁₈

20 Akış hızı: 1 mL/dak.

Sıcaklık: 40°C

UV teşhis aralığı: 210 ila 350nm

Kütle spektrumu: Alternatif tarama pozitif ve negatif modlu elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak kütle spektrometresinde kaydedildi.

Çözücüler: A: 10mM amonyum bikarbonat, su içinde, amonyak çözeltisi ile pH 10'a ayarlanır.

B: asetonitril

10	Gradyan:	Süre (dakika)	%A	%B
		0	99	1
		1.5	3	97
		1.9	3	97
		2.0	0	100

15 Sistem D

Kolon: 50mm x 4.6mm ID, 3.5µm XBridge C₁₈ kolon

Akış hızı: 3mL/dak.

Sıcaklık: 30°C

UV teşhis aralığı: 210 ila 350nm

20 Kütle spektrumu: Alternatif tarama pozitif ve negatif modlu elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak kütle spektrometresinde kaydedildi.

Çözücüler: A: 10mM amonyum bikarbonat, su içinde,
amonyak çözeltisi ile pH 10'a ayarlanır.

B: asetonitril

	Gradyan: Süre (dakika)	%A	%B
5	0	99	1
	0.1	99	1
	4.0	3	97
	5.0	3	97

Kromatografik saflaştırma tipik bir şekilde önceden
10 paketlenmiş silika jel kartuşlar kullanılarak gerçekleştirildi.
Flashmaster II, atılabilir, normal faz, Katı Faz Ekstraksiyon (SPE)
kartuşlarını (2g ila 100 g) kullanan, otomatik çok kullanıcıli bir alev
kromatografi sistemi olup, Argonaut Technologies Ltd'den temin
edilebilir. Gradyan yöntemlerinin çalıştırılabilmesini mümkün kılan,
15 katerner hat üzerinde çözücü karıştırması temin eder. Numuneler,
çözücüleri, akış hızlarını, gradyan profilini ve toplama koşullarını
idare eden çok fonksiyonlu açık erişimli yazılım kullanılarak sıralanır.
Sistem, otomatik pik kesme, toplama ve izlemeyi mümkün kılan,
Knauer değişken dalga boyu UV detektörü ve iki Gilson FC204
20 fraksiyon toplayıcı ile donatılmıştır.

Azot akışı kullanılarak çözücünün uzaklaştırılması, Radleys
Discovery Technologies Saffron Walden, Essex, CB 11 3AZ,
İngiltere'den temin edilen 30-40°C'de GreenHouse Blowdown
sistemde gerçekleştirilir.

¹H NMR spektrumları, ya hepsi 400 HHZ'de çalışan Bruker DPX 400 ya da Bruker Avance DRX veya Varian Unity 400 spektrometrede ya CDCl₃ ya da DMSO-d₆ kaydedilir. Kullanılan dahili standart ya DMSO-d₆ için 2.50 ppm'de veya CDCl₃ için 7.25 ppm'de bakiye protonlanmış çözücü ya da tetrametilsilandır.

Kütle yönlendirmeli oto-hazırlayıcı HPLC aşağıda verilen koşullarda denenmiştir. UV teşhisi 210 nm ila 350 nm dalga boyundan ortalama sinyaldir ve kütle spektrumları, alternatif tarama pozitif ve negatif modlu elektrosprey iyonizasyonu kullanılarak kütle spektrometresinde kaydedilmiştir.

Yöntem A

Yöntem A, XBridge C₁₈ kolonunda (tipik bir şekilde 150 mm x 19 mm i.d. 5µm paketleme çapı) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler şunlardır:

A = amonyak çözeltisi ile pH 10'a ayarlanan 10 mM sulu amonyum bikarbonat

B = asetonitril

Yöntem B

Yöntem B, Sunfire C₁₈ kolonunda (tipik bir şekilde 150 mm x 30 mm i.d. 5µm paketleme çapı) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler şunlardır:

A = su içindeki %0.1 h/h formik asit çözeltisi

B = asetonitril içindeki %0.1 h/h formik asit çözeltisi

Yöntem C

Yöntem C, Sunfire C₁₈ kolonunda (tipik bir şekilde 150 mm x 30 mm i.d. 5µm paketleme çapı) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler şunlardır:

- A = su içindeki %0.1 h/h trifluoroasetik asit çözeltisi
 5 B = asetonitril içindeki %0.1 h/h trifluoroasetik asit çözeltisi

Yöntem D

Yöntem D, Atlantis C₁₈ kolonunda (tipik bir şekilde 100 mm x 30 mm i.d. 5µm paketleme çapı) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler şunlardır:

- 10 A = su içindeki %0.1 h/h formik asit çözeltisi
 B = asetonitril içindeki %0.1 h/h formik asit çözeltisi

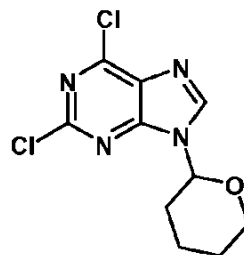
Yöntem E

- Yöntem E, Supercosil ABZ+Plus kolonunda (tipik bir şekilde 100 mm x 21.2 mm i.d. 5µm paketleme çapı) oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Kullanılan çözücüler şunlardır:
 15

- A = su içindeki %0.1 h/h formik asit çözeltisi
 B = asetonitril : su 95:5 + %0.05 formik asit

Ornekler

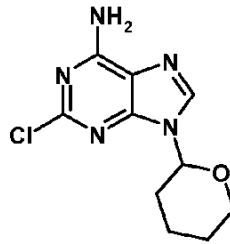
- Ara madde 1: 2,6-Dikloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-
 20 purin



2,6-Dikloropurine (25.0 g) (örneğin Aldrich, İngiltere'den temin edilebilir) etil asetat (260 ml), ardından p-toluensülfonik asit (0.253 g) ilave edildi. Karışım 50°C'ye ısıtıldı ve sonra, 3,4-dihidro-2H-piran (16.8 g) ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra 4 saat
5 süreyle 50°C'de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir katı şeklinde (36.9 g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

¹H NMR (CDCl₃): 8.35 (1 H, s), 5.77 (1H, dd), 4.20 (1 H, m), 3.79 (1 H, m), 2.20-1.65 (6H, m).

Ara madde 2: 2-Kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin
10

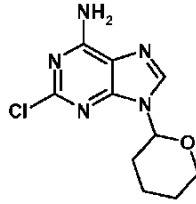


2,6-Dikloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin (36.9 g), 5 saat süreyle 50°C'de izopropanol (250 ml) içinde 2M amonyak ile ısıtıldı. Gece boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra, sonuçta
15 meydana gelen keki parçalamak üzere biraz daha izopropanol (100 ml) içinde 2M amonyak ilave edildi ve reaksiyon karışımı, reaksiyon tamamlanana kadar 9 saat daha ısıtıldı. Reaksiyon karışımına su (70 ml) ilave edildi ve sarı renkli katı madde filtre edilerek ayrıldı. Katı madde izopropil alkol : su (5:1 (h/h), 60 ml) ile yıkandı ve sonra,
20 birinci ürünü vermek üzere emme altında havada kurutuldu. Süzüntü, çökeltiyi izole etmek üzere gece boyunca bekletildikten sonra yeniden filtre edildi ve her iki katı madde vakumda kurutuldu. Birinci ürün saftı, ikinci ürün ise çok minör kirlilik/impürte gösteriyordu (izole

edilen geniş sinyal 3.5 ppm, birinci üründe görülmedi) fakat diğer şekilde aynıydı. Katı birinci ürün (28.4 g), katı ikinci ürün (3.42 g).

^1H NMR (CDCl_3): 8.01 (1H, s), 5.98 (2H, geniş s), 5.70 (1H, dd), 4.16 (1H, m), 3.78 (1h, M), 2.15-1.60 (6H, üst üste binen m).

5 Ara madde 2 (alternatif yöntem): 2-Kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



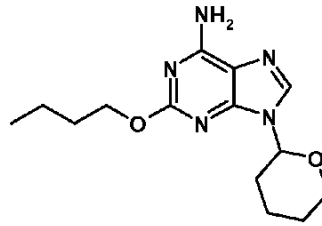
2,6-Dikloropurinin (25 g) (örneğin, Aldrich, İngiltere'den temin edilebilir) kuru etil asetat (200 ml) içindeki çözeltisine, p-
 10 toluensülfonik asit monohidrat (235 mg) ilave edildi. Reaksiyon 50°C 'ye ısıtıldı ve 3,4-dihidro-2H-piran (18.1 ml) bir seferde ilave edildi. Reaksiyon 50°C 'de 1 saat karıştırılmaya bırakıldı ve çözücü düşürülmüş basınç altında uzaklaştırıldı. Bu, sarı renkli bir katı verdi. Bu katının (~36g) izopropanol (460 ml) içindeki 2.0M amonyak
 15 içindeki bir süspansiyonu azot altında, 60°C 'de 4 saat süreyle ekli kondansatör ile ısıtıldı. Reaksiyon su (50 ml) içine döküldü ve gece boyunca soğumaya bırakıldı. Çökelti filtre edildi ve başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz renkli bir katı 31 g (%93, 2 aşama) şeklinde vermek üzere döner evaporatörde (60°C) 30 dakika süreyle kurutuldu.

20 $(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O})^+$ için hesaplanan MS = 254, 256

Bulunan MS (elektrosprey): $(\text{M})^- = 254, 256$ (3:1)

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.43 (1 H, s), 7.82 (2H, s), 5.55 (1 H, dd), 4.00 (1 H, m), 3.69 (1 H, m), 2.21 (1 H, m), 1.95 (2H, m), 1.74 (1 H, m), 1.56 (2H, m).

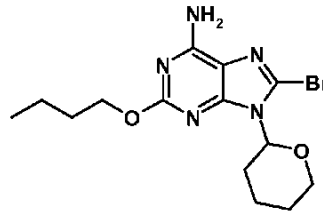
Ara madde 3: 2-(Butiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



Butan-1-ol'e (76 mL) kısım kısım olacak şekilde dikkatle sodyum ters-butoksit (15.2 g) ilave edildi (Not: reaksiyon karışımı ısınır). 2-Kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (10.0 g) sonuçta meydana gelen soluk sarı çözeltiye ilave edilmeden önce yukarıdaki homojen olana kadar karıştırıldı (yaklaşık olarak 15 dakika). Reaksiyon karışımı, daha sonra gece boyunca 100°C 'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, dietil eter ve su arasında partisyone edilmeden önce mümkün olduğu kadar fazla butan-1-ol uzaklaştırmak üzere temizlendi. Dietil eter fazı ayrıldı ve sulu kısım dietil eter ile yeniden ekstre edildi. Birleştirilen organik tabakalar (susuz) magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu. Magnezyum sülfat filtre edilerek ayrıldı ve süzüntü kahverengi viskoz bir yağ vermek üzere temizlendi, bu daha sonra tolüenle (3 kere) azeotrope edildi ve gece boyunca yüksek vakum altına yerleştirildi, diklorometan ile yeni kaba aktarıldı ve temizlendi, başlıkta adı geçen bileşiği kahverengi cam şeklinde (9.45 g) vermek üzere yüksek vakum altına yerleştirildi.

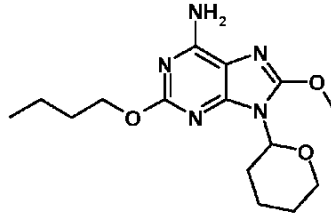
^1H NMR (CDCl_3): 7.85 (1 H, s), 5.92 (2H, geniş s), 5.64 (1 H, d), 4.32 (2H, t), 4.14 (1 H, m), 3.75 (1 H, m), 2.10-1.95 (3H, üst üste binen m), 1.81-1.58 (5H, birbiri üstüne binen m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

Ara madde 4: 8-Bromo-2-(butiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



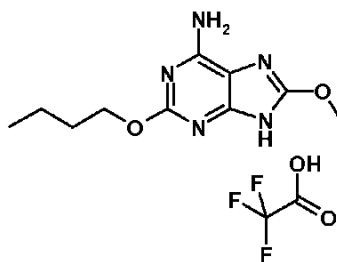
2-(Butiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (9.45g) kloroform (50ml) içinde çözündürüldü ve 0°C 'ye soğutuldu (buz banyosu). Sıcaklık 3°C 'nin altında tutulurken, bu çözeltiye kısım kısım olacak şekilde N-bromosüksinimid (6.07g) ilave edildi. Bu koyu yeşil bir çözelti verdi, 2.5°C 'de 30 dakika karıştırıldı, sonra oda sıcaklığında ısınmaya bırakıldı ve sonra 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra su (100 ml, iki kere) ile yıkandı. Organik faz, hidrofobik cam tozu kullanılarak kurutuldu / ayrıldı ve başlıkta adı geçen bileşiği soluk sarı renkli bir katı şeklinde (8.37 g) vermek üzere %0-50 etil asetat: sikloheksan gradyan elüsyonu kullanılarak silika kromatografisi yoluyla saflaştırılan (120 g) (ISCO) koyu kahverengi bir zatk vermek üzere uçuruldu. ^1H NMR (CDCl_3): 5.61 (1 H, dd), 5.49 (2H, geniş s), 4.32 (2H, m), 4.17 (1 H, m), 3.71 (1 H, m), 3.04 (1 H, m), 2.11 (1 H, geniş d), 1.89 -1.45 (6H, birbiri üstüne binen m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

Ara madde 5: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



- 8-Bromo-2-(butiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (8.37g) metanol (14.4ml) içinde %25 sodyum metoksit ve metanol (65ml) ile 4.5 saat kaynamaya ısıtıldı. Reaksiyon karışımı
- 5 düşürülmüş basınç altında konsantre edildi ve etil asetat ve doymuş amonyum klorür çözeltisi arasında partisyone edildi. Organik faz ayrıldı ve ekstraksiyon etil asetata tekrar edildi. Organik fazlar birleştirildi ve tuzlu su ile (iki kere) yıkandı. Organik faz, sulu kısım ayrıldıktan sonra hidrofobik cam tozu içinden geçirildi ve bir köpük
- 10 (7.52g) vermek üzere oda sıcaklığında yüksek vakum altına yerleştirilen açık kahverengi zambak vermek üzere uçuruldu, bu köpük, çevre basıncında bir zambak (7.34 g) halinde çöktü, ve başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli amorf bir katı şeklinde vermek üzere gece boyunca katılaştırıldı. $(C_{15}H_{23}N_5O_3)^+$ için hesaplanan MS = 321
- 15 Bulunan MS (elektrosprey): $(M+H)^+ = 322$
- ^1H NMR ($CDCl_3$): 5.50 (1 H, dd), 5.17 (2H, geniş s), 4.29 (2H, t), 4.12 (3H, s ve 1 H, m), 3.70 (1 H, m), 2.77 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 1.82-1.63 (6H, birbiri üstüne binen m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

- Ara madde 6: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amine
- 20 trifluoroasetat tuzu



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (7.34 g) metanol (100 ml) içindeki bir çözeltisine, trifluoroasetik asit (10ml) ilave edildi. Karışım, bir süspansiyon vermek üzere oda sıcaklığında, hafta sonu boyunca karıştırıldı.

5 Reaksiyon karışımı, etil asetat (50 ml) ile seyreltilmeden önce, küçük hacme (kıvamlı bulamaç) konsantre edildi. Sonuçta meydana gelen bulamaç filtre edildi ve küçük hacim etil asetat ile süzüntü renksiz olana kadar yıkandı. Kalan katı madde hava ile kurutuldu ve sonra, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (6.20g)

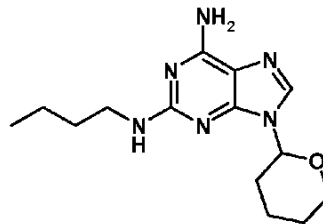
10 vermek üzere vakumda kurutuldu. Daha önce elde edilen süzüntü, bir bulamaç vermek üzere konsantre edildi, bu küçük hacim etil asetat (10 ml) ile seyreltildi ve sonra filtre edildi ve yukarıdaki gibi kurutuldu. Bu ikinci ürün beyaz renkli bir katı (0.276g) şeklinde izole edildi. Her iki ürün de NMR yoluyla aynıydı.

15 $(C_{10}H_{15}N_5O_2)^+$ için hesaplanan MS = 237

Bulunan MS (elektrosprey): $(M+H)^+ = 238$

^1H NMR (CD_3OD): 4.47 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.99 (3H, t) (değiştirilebilir NH_2 , NH ve $COOH$ protonları gözlenmedi).

20 Ara madde 7: N^2 -Butil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamin



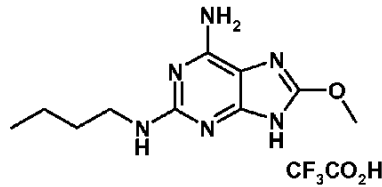
2-kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (10g) in kuru etilen glikol (50ml) içindeki bir çözeltisine oda sıcaklığında ve azot altında, bir seferde n-butilamin (16ml) ilave edildi. Reaksiyon 120°C’de gece boyunca ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu, 5 etil asetat (150ml) ile seyreltildi ve su ile (2 x 50ml) yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve vakumda konsantre edildi. Bu başlıkta adı geçen bileşiği viskoz yeşil bir yağ (10.2g) şeklinde verdi, bu yağ bir sonraki aşamada daha fazla saflaştırma olmaksızın kullanıldı.

10 (C₁₄H₂₂N₆O)⁺ için hesaplanan MS = 290

Bulunan MS (elektrosprey): (M+H)⁺ = 291

¹H NMR ((CD₃)₂SO): δ 7.8 (1 H, s), 6.6 (2H, s), 6.2 (1 H, t), 5.4 (1 H, dd), 4.0 (1 H, m), 3.6 (1 H, m), 3.2 (2H, m), 2.2 (1 H, m), 1.9 (1 H, m), 1.8 (1 H, m), 1.7 (1 H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.3 (2H, m), 15 0.9 (3H, t).

Ara madde 8: N²-Butil-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin trifluoroasetik asit tuzu



Ham N²-butil-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminin (yaklaşık 10.2 g) in kuru kloroform (100ml) içindeki bir çözeltisine oda sıcaklığında, kısımlar halinde 5 dakikada N-bromosüksinimid (6.3g) ilave edildi. Koyu renkli çözelti oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı su

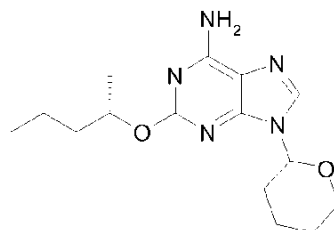
(20 ml) ile yıkandı. Organik faz hidroforbik cam tozu içinden geçirildi ve vakumda konsantre edildi. Bu, kuru metanol (100ml) içinde çözüldürülen bej renkli katı verdi ve oda sıcaklığında, azot altında sodyum metoksit çözeltisi (metanol içinde ağırlık olarak %25, 24 ml) bir seferde ilave edildi. Reaksiyon gece boyunca kondansatör ile 65°C'de ısıtıldı. Reaksiyon soğutuldu ve vakumda konsantre edildi. Sonuçta meydana gelen turuncu bakiye etil asetat (150 ml) içine alındı ve doymuş sulu amonyum klorür (50 ml) içine döküldü. Organik tabaka ayrıldı ve su ile (50 ml) biraz daha yıkandı. Organik tabaka MgSO₄ üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve vakumda konsantre edildi. Oda sıcaklığında, kuru metanol (70 ml) içindeki bu maddeye, oda sıcaklığında bir seferde trifluoroasetik asit (7ml) ilave edildi. Reaksiyon 30 saat süreyle karıştırıldı ve ürün olarak koyu kahverengi bir katı vermek üzere konsantre edildi. Bu dietil eter (20 ml) içine alındı ve öğütüldü. Katı madde, başlıkta adı geçen bileşiği bej renkli katı (3.3 g, %35, 4 aşama) şeklinde vermek üzere filtre edildi.

(C₁₀H₁₆N₆O)⁺ için hesaplanan MS = 236

Bulunan MS (elektrosprey): (M+H)⁺ = 237

¹H NMR ((CD₃)₂SO): δ 13.3-12.3 (1 H, br.m), 8.6-7.3 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.28 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.33 (2H, m), 0.89 (3H, t) (kalan protonlar açık değildir).

Ara madde 9: 2-{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6- amin



Yöntem A

Sodyum t-butoksit (48.5g, 505mmol) kısım kısım olacak şekilde (S)-2-pentanole (185ml) (örneğin, Julich Chiral Solutions, Almanya'dan temin edilebilir) oda sıcaklığında ilave edildi, homojen olana kadar karıştırıldı (Not: reaksiyon ekzotermiktir). 2-Kloro-9-
 5 (tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (32g, 126mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 70°C'de 72 saat süreyle ısıtıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat (500ml) ve su (500ml) arasında partisyone edildi. Organik faz doymuş sodyum
 10 klorür çözeltisi (100 ml) ile yıkandı, kurutuldu (MgSO₄), filtre edildi ve uçuruldu. Bakiye eter ile öğütüldü ve katı madde filtre edildi. Çökelti eter ile yeniden yıkandı ve süzüntüler birleştirildi ve uçuruldu. Ham madde (yaklaşık 30g) DMSO: metanol (1:1) içinde çözündürüldü ve tersine faz (C₁₈) kolonda (330 g), 8 kolon hacmi
 15 üzerinden %25-65 asetonitril (+%0.1 TFA)-su(+%0.1 TFA) gradyanı kullanılarak kromatografi yoluyla saflaştırıldı, fraksiyonlar doymuş sulu sodyum karbonat çözeltisi ile derhal nötralize edildi. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve diklorometan ve doymuş sulu sodyum hidrojen karbonat arasında partisyone edildi. Organik faz, hidrofobik
 20 cam tozu içinden geçiş yoluyla kurutuldu, filtre edildi ve başlıkta adı geçen bileşiği soluk krem rengi bir köpük (14.97g) şeklinde vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 2.21$ dak; MH^+ 306

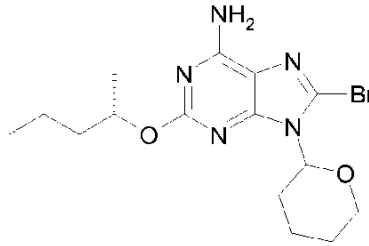
Yöntem B

25 Sodyum t-butoksit (206g, 2.144mol), 2L'lik balonjoje içinde (S)-2-pentanole (720ml, 6.58mol) (örneğin, Julich Chiral Solutions,

Almanya'dan temin edilebilir) ilave edildi. Karışım 50°C'de bütün sodyum t-butoksit çözünene kadar karıştırıldı. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (130g, 548mmol) 5 dakikada kısımlar halinde ilave edildi. 3 saat sonra, LCMS analizi başlangıç maddesinin
 5 tamamen tüketildiğini gösterdi ve karışım buz/su (3L) içine döküldü ve sonra metil t-butil eter ile ekstre edildi. Bu emülsiyon oluşumu ile sonuçlandı ve karışım Celite içinden filtre edildi ve organik faz ayrıldı. Sulu tabaka daha sonra katı NaCl ile muamele edildi ve sonra, metil t-butil eter ile yeniden ekstre edildi. Organik ekstreler
 10 birleştirildi ve tuzlu su ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve sonra, başlıkta adı geçen bileşiği soluk kahverengi bir zamk şeklinde (158.59g) vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.65$ dak; MH^+ 306

Ara madde 10: 8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin

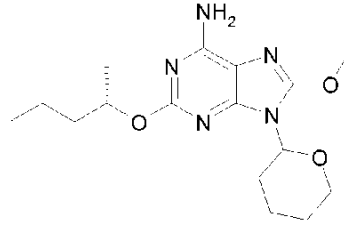


N-Bromosüksinimid (12.16g, 68.3mmol), azot atmosferi altında, <5°C'de, 5 dakikada kısım kısım olacak şekilde 2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin
 20 (14.9g, 48.8mmol) kloroform (80ml) içindeki karıştırılmış çözeltisine ilave edildi. Reaksiyon karışımı, <5°C'de 5 dakika süreyle karıştırıldı, sonra doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi (80ml) ve sonra su (80 ml) ile yıkandı. Köpük DCM (50ml) içinde çözündürüldü ve su

(50ml) ve sonra tuzlu su (50 ml) ile yıkandı. Birleştirilen sulu fazlar DCM (50ml) ile yıkandı. Birleştirilen organik tabakalar hidrofobik cam tozu içinden kurutuldu ve başlıkta adı geçen bileşiği turuncu renkli bir köpük şeklinde (18.5g) vermek üzere çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.06$ dak.; MH^+ 384/386

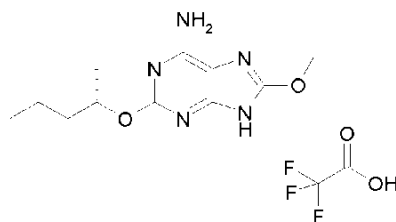
Ara madde 11: 2-{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (7.1g, 18.48mmol) susuz metanol (70ml) içinde çözüldürüldü ve metanol (8ml) içindeki sodyum metoksit (%25) çözeltisi azot atmosferi altında damla damla olacak şekilde ilave edildi. Çözelti 90°C'de 4 saat süreyle, azot atmosferi altında kaynamaya ısıtıldı. İlave metanol içinde sodyum metoksit (%25 çözelti, 3ml) ilave edildi ve reaksiyon 60°C'de 16 saat daha karıştırıldı. Metanol içinde sodyum metoksidin ilave bir kısmı (%25 çözelti, 5ml) eklendi ve reaksiyon 7 saat daha 90°C'de karıştırıldı. Çözücü, döner evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün, EtOAc (75ml) ve doymuş amonyum klorür çözeltisi (75ml) arasında partisyone edildi. Organik tabaka tuzlu su (75ml) ile yıkandı. Çözücü, soluk turuncu bir köpük şeklindeki başlıkta adı geçen bileşiği (6 g) ürün olarak vermek üzere döner evaporatörde uzaklaştırıldı.

LCMS (Sistem C): $t_{\text{RET}} = 1.14$ dak.; MH^- 336, 337

Ara madde 12: 2-{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin trifluoroasetat tuzu

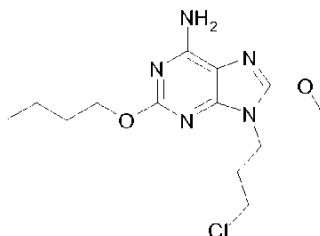


- 5 2-{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (6g, 17.89mmol) metanol (50ml) içinde çözündürüldü. Trifluoroasetik asit (20.67ml, 268mmol) damla damla olacak şekilde ilave edildi ve karışım, azot atmosferi altında 72 saat süreyle 20°C'de karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve sonuçta
- 10 meydana gelen katı madde etil asetat ile yıkandı ve filtre edildi. Süzüntü temizlendi ve bakiye etil asetat ile yıkandı. Birleştirilen katı bakiyeler, başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz bir katı halinde (5.3g) vermek üzere vakumlu etüvde 2 saat süreyle kurutuldu.

LCMS (Sistem C): $t_{\text{RET}} = 0.76$ dak.; MH^+ 252, 253

15

Ara madde 13: 2-(Butiloksi)-9-(3-kloropropil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

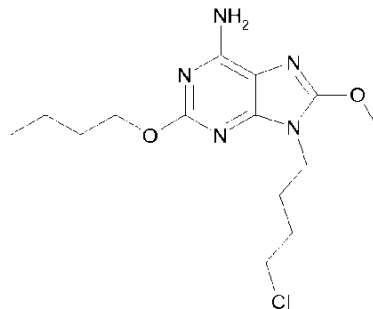


- 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin trifluoroasetat
- 20 (4.7g, 13.38mmol) ve potasyum karbonat (4.62g, 33.4mmol) kuru

DMF (50ml) içinde karıştırıldı ve 50°C'de, azot altında 75 dakika ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı ve sonra 0°C'ye soğutuldu ve 1-bromo-3-kloropropan (2.106g, 13.38mmol) ilave edildi. Karışım 0 ila 10°C'de yaklaşık olarak 5 saat süreyle karıştırıldı, sonra, LCMS arzu edilen ürünün yaklaşık olarak %70'ini gösterdiği zaman, 40 saat daha oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Karışımın çökmesi beklendi ve yüzer tabaka pipetle alındı ve çözücü döner evaporatörde, yaklaşık olarak 23°C'de yüksek vakumlu pompa kullanılarak uçuruldu. Kloroform ve su, karıştırılan birleştirilen bakiyelere ilave edildi ve fazlar hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Sulu tabaka kloroformun diğer porsiyonları ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen kloroform ekstreleri, sarı renkli bir katı (2.798g) vermek üzere 23°C'de yüksek vakum altında uçuruldu. Bu ham madde, iki benzer hazırlamadan elde edilen benzer maddelerle (0.56g ve 0.995g) birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği (3.011g) kirli beyaz renkli bir katı şeklinde vermek üzere, elüent olarak 2:1 etil asetat / kloroform kullanılarak silika üzerinde alev kolon kromatografisi yoluyla saflaştırıldı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.79$ dak.; MH^+ 314, 316

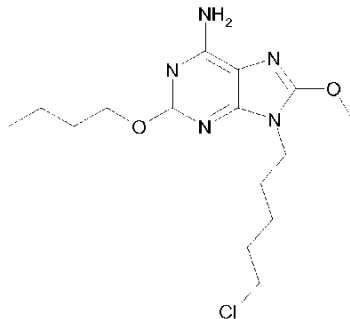
Ara madde 14: 2-(Butiloksi)-9-(4-klorobutil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amine trifluoro-asetat (2g, 5.69mmol) ve potasyum karbonat (1.967g, 14.23mmol) DMF (20ml) içinde süspanse edildi ve 30 dakika süreyle azot altında 50°C'ye ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, 1-bromo-4-
 5 klorobutan (0.656ml, 5.69mmol) ilave edildi ve karıştırmaya 20 saat oda sıcaklığında devam edildi. Çözücü düşürülmüş basınç altında uçuruldu ve bakiye, DCM (40ml) ve su (40ml) arasında partisyone edildi. Tabakalar hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve sulu tabaka DCM (10ml) ile yıkandı. Birleştirilen organik ekstratlar,
 10 sikloheksan:etil asetat %0-100 gradyan ile 30 dakika süreyle elüe edilen FlashMaster (70g kartuş) kullanılan silika kromatografisi kullanılarak saflaştırılan ham maddeyi vermek üzere vakumda konsantre edildi. Ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği (1.4g) beyaz renkli bir katı madde şeklinde vermek
 15 üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.92$ dak.; $MH^+ = 328, 330$

Ara madde 15: 2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

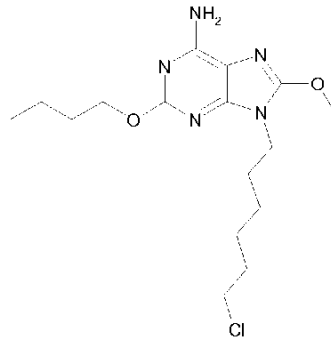


20 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin trifluoro-asetat (2g, 5.69mmol) ve potasyum karbonat (1.967g, 14.23 mmol) DMF (20ml) içinde süspanse edildi ve azot altında 1 saat süreyle 50°C'ye

ısıtıldı. Karışım, oda sıcaklığına soğutuldu, 1-bromo-5-kloropentan (0.75ml, 5.69mmol) ilave edildi ve karıştırmaya oda sıcaklığında 18 saat devam edildi. Reaksiyon karışımı, DCM (40ml) ve su (40ml) arasında partisyone edildi ve tabakalar hidroforik cam tozu
5 kullanılarak ayrıldı. Sulu tabaka tekrar DCM (10ml) ile ekstre edildi ve birleştirilen organikler, doymuş lityum klorür çözeltisi ile yıkandı, ayrıldı (hidroforik cam tozu) ve başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir yağ şeklinde (1.946g) vermek üzere vakumda konsantre edildi.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 2.58$ dak.; $MH^+ = 342, 344$

10 Ara madde 16: 2-(Butiloksi)-9-(5-klorohekzil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

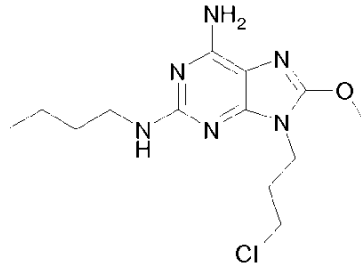


2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin trifluoro-asetat tuzunun (3g, 8.54mmol) DMF (30ml) içindeki bir çözeltisine potasyum karbonat (2.95g, 21.35mmol) ilave edildi ve karışım
15 60°C'de 1 saat süreyle azot atmosferi altında karıştırıldı. Karışım daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve 1-bromo-6-klorohekzan (1.27ml, 8.54mmol) ilave edildi ve reaksiyon 50°C'ye ısıtıldı ve gece boyunca azot atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su (yaklaşık
20 olarak 50ml) ile seyreltildi ve etil asetat (2 x 70 ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstreler kurutuldu (MgSO₄), filtre edildi ve

süzüntü, turuncu renkli bir yağ (yaklaşık olarak 3.5 g) vermek üzere konsantre edildi. Bu madde diklorometan içinde çözündürüldü ve 60 dakikada siklohekzan gradyanı içinde %0-100 etil asetat kullanılarak Flashmaster II'da (70g aminopropil kartuş) saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve soluk sarı bir kayı haline katılaştıran, başlıkta adı geçen bileşiği (1.2g) sarı bir yağ halinde vermek üzere vakumda konsantre edildi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.59$ dak.; $MH^+ = 356, 358$

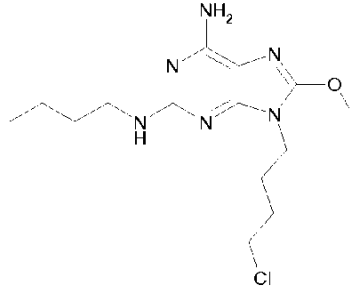
Ara madde 17: N²-Butil-9-(3-kloropropil)-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin



N²-Butil-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin trifluoro-asetat (701 mg, 2.001 mmol) ve potasyum karbonat (690 mg, 4.99 mmol) DMF (10ml) içinde süspanse edildi ve karışım, 2 saat süreyle azot altında 50°C'de ısıtıldı. Karışım soğumaya bırakıldı ve sonra, 1-bromo-3-kloropropan (198µl, 2.002mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. 16 saat sonra, reaksiyon karışımı su ve DCM (25ml her biri) arasında partisyone edildi. Sulu faz daha DCM (2 x 20ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen DCM ekstraları magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu ve daha fazla saflaştırma olmaksızın kullanılan, soluk sarı renkli yağ şeklindeki saf olmayan başlıkta adı geçen bileşiği biraz katı mevcudu (0.76g) ile vermek üzere vakumda konsantre edildi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.75$ dak.; $MH^+ = 313, 315$

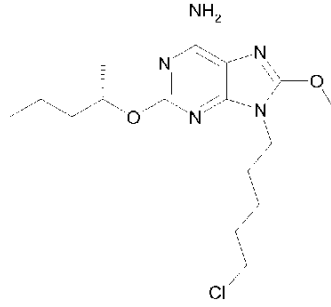
Ara madde 18: N²-Butil-9-(4-klorobutil)-8-(metiloksi)-9H-purine-2,6-diamine



5 N²-Butil-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin trifluoro-asetat (5g, 14.27mmol) ve potasyum karbonat (4.93g, 35.7mmol) DMF (40ml) içinde süspanse edildi ve 30 dakika süreyle azot altında 50°C'ye ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu, 1-bromo-4-klorobutan (1.645ml, 14.27mmol) ilave edildi ve karıştırmaya oda sıcaklığında 20 saat devam edildi. Çözücü vakum altında konsantre edildi ve bakiye DCM (100ml) ve su (100ml) arasında partisyone edildi. Tabakalar hidroforik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve sulu faz DCM (100ml) ile yeniden ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstreler vakumda konsantre edildi ve bakiye 40 dakikada DCM: metanol %0-15 25 gradyan kullanılarak ve a FlashMaster cihazı (100 g silika kartuş) kullanılarak kromatografi yoluyla saflaştırıldı. Aruz edilen fraksiyonlar birleştirildi ve saf olmayan başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir yağ şeklinde (5.1 g) vermek üzere vakum altında konsantre edildi.

20 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.88$ dak.; $MH^+ = 327, 329$

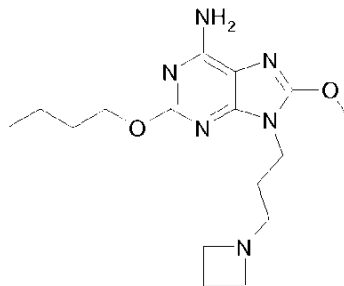
Ara madde 19: 9-(5-Kloropentil)-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-[[[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin
trifluoro-asetat (600mg, 1.642 mmol) ve potasyum karbonat (567mg,
4.11 mmol), azot altında 1 saat süreyle DMF (10ml) içinde 60°C’de
5 karıştırıldı. 1-Bromo-5-kloropentan (0.216ml, 1.642mmol) ve
triethylamin (0.343ml, 2.464mmol) ilave edildiği zaman reaksiyon oda
sıcaklığına soğutuldu ve karışım 16 saat süreyle azot altında 20°C’de
karıştırıldı. Karışım su (10ml) ve tuzlu su (10ml) ile seyreltildi ve
DCM (2 x 10ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstreler
10 uçuruldu ve bakiye DCM içinde çözündürüldü ve 40 dakikada
sikloheksan gradyan içinde %0-100 etil asetat ile Flashmaster II (70 g
aminopropil kartuş) kullanılarak kolon kromatografisi yoluyla
saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen
bileşiği sarı renkli bir zambak (430mg) şeklinde vermek üzere vakumda
15 uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 4.15$ dak.; $MH^+ = 356, 358$

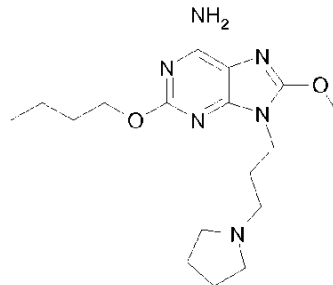
Ara madde 20: 9-[3-(1-Azetidinil)propil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6- amine



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat (100mg, 0.285mmol), DMF (1 ml) içinde çözündürüldü ve potasyum karbonat (98mg, 0.712mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 1 saat süreyle azot altında 50°C’de karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığına
 5 soğutuldu. 1,3-Dibromopropan (0.029ml, 0.285mmol) ilave edildi ve 40 dakika daha karıştırıldıktan sonra, DMF (1 ml) içinde azetidin (0.038ml, 0.569mmol) ve trietilamin (0.079ml, 0.569mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, daha sonra 18 saat daha karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı ve bakiye diklorometan (2ml) ve su (2ml)
 10 arasında partisyone edildi. Bakiyeler hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve sulu faz, DCM (2ml) ile yeniden ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi ve bakiye 1:1 MeOH: DMSO (1 ml) içinde çözündürüldü ve MDAP yoluyla saflaştırıldı (Yöntem A). Fraksiyonları içeren ürün, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir
 15 katı (13mg) şeklinde vermek üzere azot akışı altında uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.07$ dak.; $MH^+ = 335$

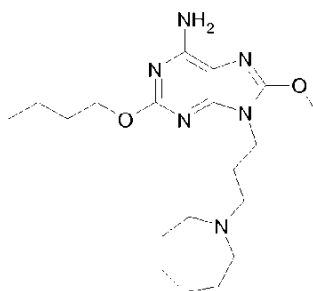
Ara madde 21: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[3-(1-pirolidinil)-propil]-9H-purin-6- amin



20 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat, 1,3-dibromopropan ve pirolidinden, ara madde 20’ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem C): $t_{\text{RET}} = 0.60$ dak.; $\text{MH}^+ = 349$

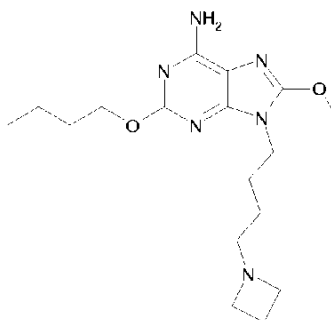
Ara madde 22: 2-(Butiloksi)-9-[3-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)propil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



- 5 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat, 1,3-dibromopropan ve heksahidro-1H-azepinden ara madde 20'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{\text{RET}} = 1.24$ dak.; $\text{MH}^+ = 377$

10 Ara madde 23: 9-[4-(1-Azetidinil)butil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

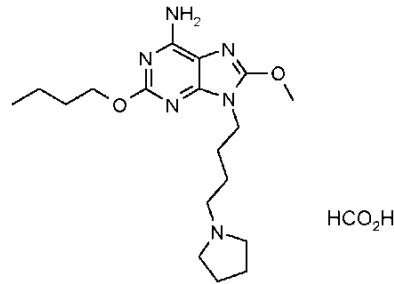


- 15 2-(Butiloksi)-9-(4-klorobutil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amine (100mg, 0.305mmol), azetidin (0.021 ml, 0.305mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.107ml, 0.610 mmol) DMF (2ml) içinde çözündürüldü ve 48 saat süreyle 50°C'de ısıtıldı. LCMS reaksiyonun tamamlanmamış olduğunu gösterdi ve ilave azetidin (0.021 ml, 0.305mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.107ml, 0.610mmol) ilave

edildi. Reaksiyon karışımı 48 saat daha 50°C’de ısıtıldı. Karışım daha sonra DCM (4ml) ve su (4ml) arasında partisyone edildi ve tabakalar hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Sulu faz DCM (4ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi ve bakiye, MDAP yoluyla saflaştırıldı (Yöntem A). Ürün içeren fraksiyonlar, başlıkta adı geçen bileşiği saydam bir zamk şeklinde (7.6mg) vermek üzere azot akışı altında uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.15$ dak.; $MH^+ = 349$

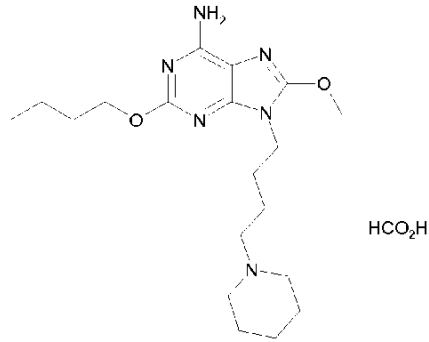
Ara madde 24: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-pirolidinil)butil]-9H-purin-6- amin formik asit tuzu



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat, 1,4-dibromobutan ve pirolidinden, ara madde 20’ye benzer şekilde, ancak Yöntem D kullanılarak kütle yönlendirmeli oto-hazırlama ile hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.19$ dak.; $MH^+ = 363$

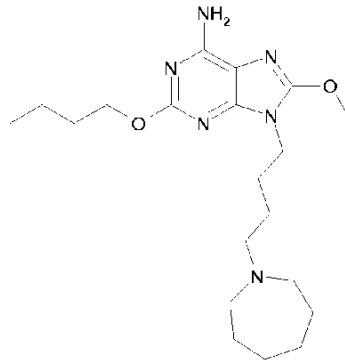
Ara madde 25: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin formik asit tuzu



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat,
1,4-dibromobutan ve piperidinden, ara madde 20'ye benzer şekilde
fakat Yöntem A, ardından Yöntem D kullanılarak kütle yönlendirmeli
5 oto-hazırlama ile hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.22$ dak.; $MH^+ = 377$

Ara madde 26: 2-(Butiloksi)-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

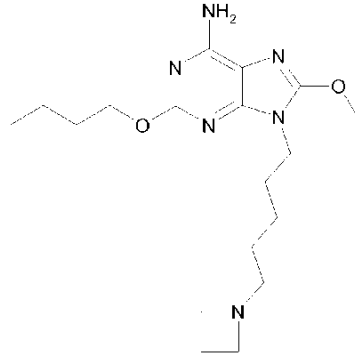


10 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat,
1,4-dibromobutan ve hekzahidro-1H-azepinden, ara madde 20'ye
benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.30$ dak.; $MH^+ = 391$

Ara madde 27: 9-[5-(1-Azetidinil)pentil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

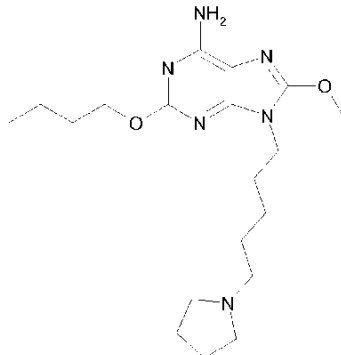
15



2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin (100mg, 0.293mmol), azetidin (0.020ml, 0.293mmol) ve N,N-diizopropiletilamin (0.102ml, 0.585mmol) DMF (2ml) içinde
 5 çözündürüldü ve 72 saat süreyle 50°C'de ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye DCM (5ml) ve su (5 ml) arasında partisyone edildi ve tabakalar, hidroforik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Sulu faz DCM (5ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi ve bakiye 1:1 MeOH: DMSO (1ml) içinde
 10 çözündürüldü ve MDAP yoluyla saflaştırıldı (Yöntem A). Ürün içeren fraksiyonlar, başlıkta adı geçen bileşiği saydam bir zambak (6.8 g) şeklinde vermek üzere azot akışı altında uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.26$ dak.; $MH^+ = 363$

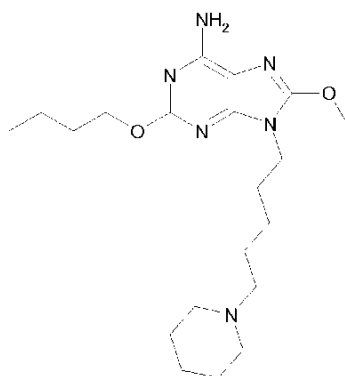
Ara madde 28: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[5-(1-pirolidinil)pentil]-9H-purin-6- amin



2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8- (metiloksi)-9H-purin-6-amin ve pirolidinden, ara madde 27'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.27$ dak.; $MH^+ = 377$

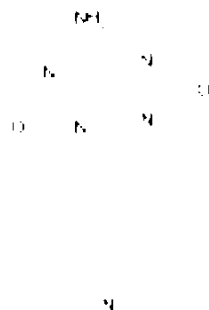
5 Ara madde 29: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6- amin



2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve piperidinden, ara madde 27'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.33$ dak.; $MH^+ = 391$

10 Ara madde 30: 2-(Butiloksi)-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-8-(metiloksi)- 9H-purin-6-amin

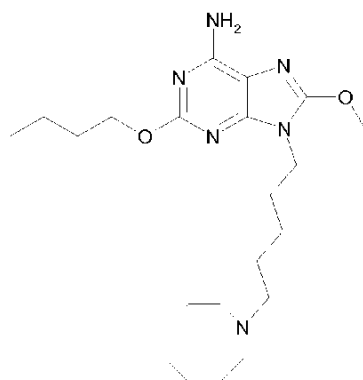


2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve hekzahidro-1H-azepinden, ara madde 27'ye benzer şekilde fakat

Yöntem A, ardından Yöntem E kullanılarak MDAPler yoluyla ardışık saflaştırmalar ile hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.38$ dak.; $MH^- = 405$

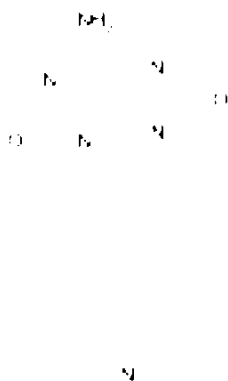
5 Ara madde 31: 2-(Butiloksi)-9-[5-(hekzahidro-1(2H)-azosinil)pentil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-(Butiloksi)-9-(5-kloropentil)-8- (metiloksi)-9H-purin-6-amin ve oktahidroazosinden, ara madde 38'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.45$ dak.; $MH^+ = 419$

10 Ara madde 32: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[6-(1-pirolidinil)hekzil]-9H-purin-6-amin



2-(Butiloksi)-9-(6-klorohekzil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin
ve pirolidinden ara madde 38'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.97$ dak.; $MH^+ = 391$

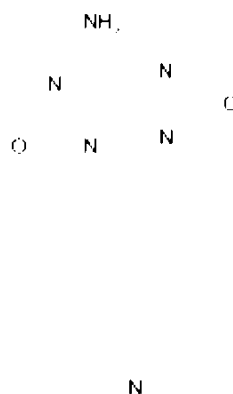
5 Ara madde 33: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[6-(1-piperidinil)hekzil]-9H-purin-6-amin



2-(Butiloksi)-9-(6-klorohekzil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin
ve piperidinden ara madde 38'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.12$ dak.; $MH^+ = 405$

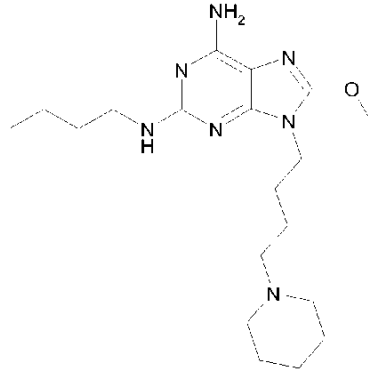
10 Ara madde 34: 2-(Butiloksi)-9-[6-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)hekzil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-(Butiloksi)-9-(6-klorohekzil)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve hekzahidro-1H-azepinden Ara madde 38'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.20$ dak.; $MH^+ = 419$

5 Ara madde 35: N^2 -Butil-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6- diamin

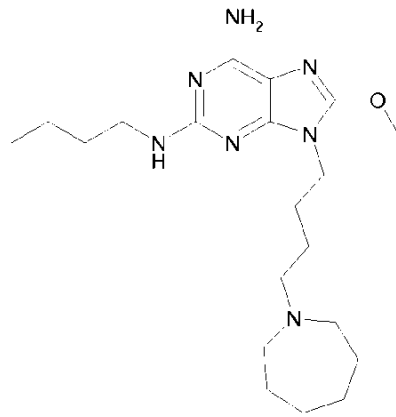


N^2 -Butil-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamine trifluoro-asetat (192mg, 0.547mmol) ve potasyum karbonat (189mg, 1.368mmol),
 10 DMF (3ml) içinde süspanse edildi ve 1 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına soğutuldu, 1-bromo-4-klorobutan (0.063ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon 18 saat daha karıştırıldı. Piperidin (0.054ml, 0.547mmol) ve trietilamin (0.076ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 72 saat süreyle 60°C'ye
 15 ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye DCM (2ml) ve su (2ml) arasında partisyone edildi. Sulu faz DCM (2ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi. Bakiye (yaklaşık olarak 200 mg), 1:1 MeOH: DMSO (1 ml) içinde çözündürüldü ve MDAP yoluyla saflaştırıldı (Yöntem A).
 20 Fraksiyonları içeren ürün, daha fazla saflaştırma olmaksızın

kullanılan, saf olmayan başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir zambak şeklinde (106mg) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.11$ dak.; $MH^+ = 376$

Ara madde 36: N²-Butil-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin

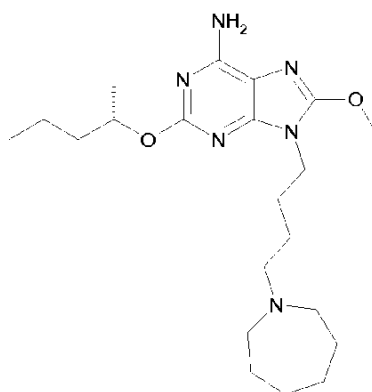


N²-Butil-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamin trifluoroasetat (192mg, 0.547mmol) ve potasyum karbonat(189mg, 1.368 mmol) DMF (3ml) içinde süspanse edildi ve 1 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, 1-bromo-4-klorobutan (0.063ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon 18 saat daha karıştırıldı. Hekzahidro-1H-azepin (54.2mg, 0.547mmol) ve trietilamin (0.076ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 18 saat süreyle 60°C'ye ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye DCM (5ml) ve su (5ml) arasında partisyone edildi. Sulu faz DCM (5ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstratlar vakumda konsantre edildi. Bakiye 1:1 MeOH: DMSO (2ml) içinde çözündürüldü ve MDAP yoluyla 2 enjeksiyonda saflaştırıldı (Yöntem B). Temin edilen bu madde (74 mg) halen saf değildi ve MDAP yoluyla saflaştırıldı (Yöntem A). Fraksiyonları içeren ürün, başlıkta

adı geçen bileşiği saydam bir zambak şeklinde (13mg) vermek üzere azot akışı altında uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.12$ dak.; $MH^+ = 390$

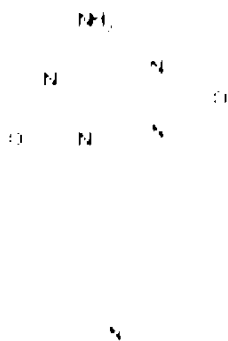
Ara madde 37: 9-[4-(Hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-
5 {[(1S)-1-metilbutil]oksi}- 8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin
trifluoroasetat, 1-bromo-4-klorobutan ve heksahidro-1H-azepinden,
ara madde 36'ya benzer şekilde fakat Yöntem B ardından Yöntem A
10 (x2) kullanılarak, üç ardışık MDAP ile hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.41$ dak.; $MH^+ = 405$

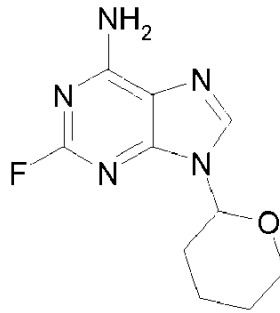
Ara madde 38: 2-{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]- 9H-purin-6-amin



9-(5-Kloropentil)-2-{-[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-
 9H-purin-6-amin (80mg, 0.225mmol), trietilamin (0.031 ml,
 0.225mmol) ve piperidin (0.045ml, 0.45mmol) DMF (3ml) içinde
 süspanse edildi ve karışım 18 saat süreyle 70°C'ye ısıtıldı. Çözücü
 5 uzaklaştırıldı ve bakiye DCM (4ml) ve doymuş sodyum bikarbonat
 (4ml) arasında partisyone edildi. Sulu faz daha DCM ile yeniden
 ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi ve
 bakiye 1:1 MeOH: DMSO (1 ml) içinde çözündürüldü ve MDAP ile
 saflaştırıldı (Yöntem A). Ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi ve
 10 başlıkta adı geçen bileşiği (47.2 mg) vermek üzere azot akışı altında
 uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.11$ dak.; $MH^+ = 405$

Ara madde 39: 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-
purin-6-amin



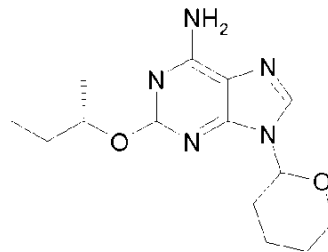
15

N,O-bis(trimetilsilil)asetamid (975mL, 3.988mol), 2-fluoro-1
 H-purin-6-aminin (200g, 1.306mmol) (örneğin, AlliedSignal,
 ABD'den temin edilebilir) susuz asetonitril (4L) içindeki karıştırılan
 süspansiyonuna 10L'lik kontrollü laboratuvar reaktörü içinde ilave
 20 edildi ve sonuçta meydana gelen karışım, kaynamaya ısıtıldı ve bu
 sıcaklıkta 2 saat süreyle tutuldu. Sirkülatör daha sonra yeniden
 programlandı ve reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutuldu.

Tetrahidropiraniil asetatın (hazırlama Tetrahedron Letters 2006, 47(27), 4741’de tarif edilmektedir) (282g, 1.959mol), susuz asetonitril (500 ml) içindeki çözeltisi daha sonra, bir damlatma hunisi aracılığıyla ilave edildi, ardından trimetilsilil trifluorometansülfonat (283mL, 5 1.567mol) damlatma hunisi aracılığıyla damla damla olacak şekilde ilave edildi. Hiçbir anlamlı ekzotermi gözlenmedi. Sirkülatör sıcaklığı 10°C’ye ayarlandı ve karıştırmaya 1 saat daha devam edildi. Karışım daha sonra 1 M sodyum karbonat (4L) ilavesiyle doyuruldu. Katı bir çökelti gözlemlendi ve pH’nın bazik olması kontrol edildi. İlave su 10 süspansiyona (1L) ilave edildi ve bekleme üzerine, sulu tabaka anlamlı katı inorganikleri içererek, tabakalar ayrıldı. Sulu ve inorganik katıların çoğunluğu ayrıldı. Organik tabaka halen anlamlı şekilde katılar içeriyordu ve daha fazla çökmeyi teşvik etmek üzere karıştırma ile 0°C’ye soğutuldu. Katı madde filtrasyon yoluyla toplandı ve pet su 15 ile iyice yıkandı, sonra başlıkta adı geçen bileşiği krem renkli bir katı halinde (152.8g) vermek üzere vakumda 40°C’de gece boyunca kurutuldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 1.71$ dak.; $MH^+ = 238$

Ara madde 40: 2-{[(1S)-1-Metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H- 20 piran-2-il)-9H-purin- 6-amin

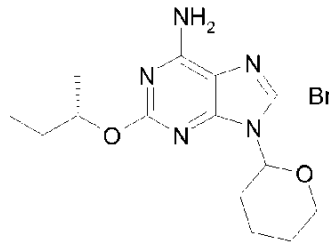


Sodyum ters-butoksit (3.24g, 33.7mmol) kısım kısım olacak şekilde, karıştırma ile (2S)-2-butanole (10g, 135mmol) ilave edildi. 2-

Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (2g, 8.43mmol), sonuçta meydana gelen süspansiyona ilave edildi ve LCMS tamamlanmış reaksiyonu gösterdiği zaman karışım 6 saat süreyle 50°C'ye ısıtıldı. Soğutulduktan sonra, karışım etil asetat (100ml) ile seyreltildi ve su (50 ml) ile yıkandı ve sulu tabaka tekrar etil asetat (50 ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstratlar brayn ile yıkandı, hidrofobik cam tozu kullanılarak kurutuldu ve vakumda uçuruldu (62°C'de alkolün aşırısını uçurmak için). Bakiye (2.52g) diklorometan içinde çözündürüldü ve a Flashmaster II cihazı kullanılarak aminopropil kartuşta (110 g) saflaştırıldı ve 60 dakikada sikloheksan içinde %0-100 etil asetat ile elüe edildi. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (1.935g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.41$ dak.; $MH^+ = 292$

Ara madde 41 : 8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin

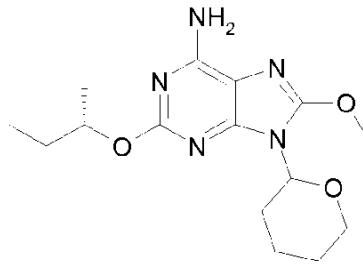


N-Bromosüksinimid (1.182g, 6.64mmol) 2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (1.935g, 6.64mmol) kloroform (50ml) içindeki bir çözeltisine 0-5°C'de kısım kısım olacak şekilde ilave edildi. Sonuçta meydana gelen yeşil çözelti, 1 saat süreyle 0-5°C'de karıştırıldı, bu sırada kırmızıya döndü ve karışım daha sonra oda sıcaklığına ısınmaya

bırakıldı, gece boyunca karıştırıldı. Sonuçta meydana gelen yeşil çözelti su (2x20ml) ile yıkandı, hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve konsantre edildi. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve Flashmaster II cihazı ve 60 dakika %0-100 etil asetat-siklohekzan gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi (100g kartuş) yoluyla saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir köpük şeklinde (1.79 g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 2.58$ dak.; $MH^+ = 370/372$

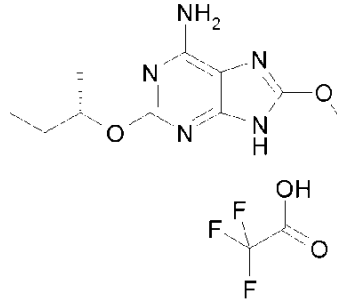
10 Ara madde 42: 8-(Metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (1.79g, 4.83mmol) metanol (15ml) içinde çözündürüldü ve metanol içinde %25 sodyum metoksit (3.2ml, 4.83mmol) ilave edildi ve karışım 2.5 saat kaynamaya ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, gece boyunca oda sıcaklığında beklemeye bırakıldı ve sonra vakumda konsantre edildi ve bakiye diklorometan (40ml) ve doymuş amonyum klorür çözeltisi (40ml) arasında partisyone edildi. Tabakalar hidrofobik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve sulu faz diklorometan (40ml) ile yeniden ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstreler, başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir köpük şeklinde (1.65g) vermek üzere vakumda konsantre edildi.

LCMS (Sistem B): $t_{\text{RET}} = 2.11$ dak.; $\text{MH}^+ = 322$

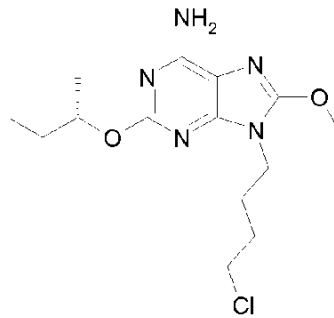
Ara madde 43: 8-(Metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-1H-purin-6-amin trifluoroasetat



- 5 8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1- metilpropil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminden ara madde 12'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{\text{RET}} = 1.19$ dak.; $\text{MH}^+ = 238$

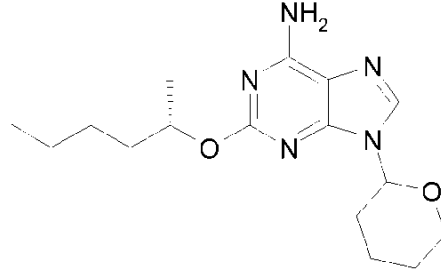
- 10 Ara madde 44: 9-(4-Klorobutil)-8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9H- purin-6-amin



- 15 8-(Metiloksi)-2-{[(1S)-1- metilpropil]oksi}-1H-purin-6-amin trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan, %0-100 etil asetat - sikloheksan gradyanı kullanılarak, aminopropil (NH₂) kartuş ile ara madde 18'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.83$ dak.; $\text{MH}^+ = 328/330$

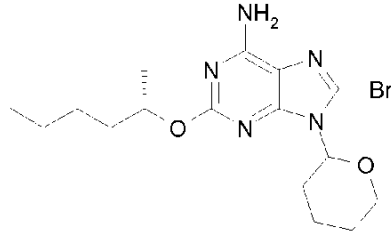
Ara madde 45: 2-{[(1S)-1-Metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin- 6-amin



Sodyum t-butoksit (4.86g, 50.6mmol), (S)-2-hekzanol (12g, 17mmol) ve 1,2-dimetoksietanın (12ml) karıştırılmış karışımına kısım kısım olacak şekilde ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım azot atmosferi altında, 50°C'ye ısıtıldı ve sonra 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (3g, 12.65mmol) ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım, LCMS tamamlanmış reaksiyonu gösterdiği zaman 20 saat süreyle 50°C'de tutuldu. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat (100ml) ve su (100ml) arasında partisyone edildi. Organik faz, su (100 ml) ile sonra tuzlu su ile (50 ml) yıkandı, usuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve aminopropil (NH₂) kartuşta (100g) 40 dakikada siklohezan gradyanı içinde %0-100 etil asetat ile elüe edilerek saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir köpük şeklinde (1.665g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

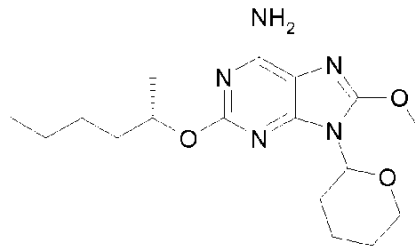
LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.88\text{dak.}$; $MH^+ = 320$

Ara madde 46: 8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- 9H-purin-6-amin



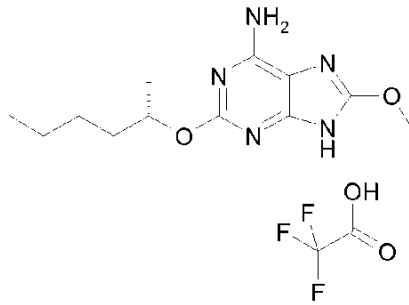
- N-Bromosüksinimid (1.504g, 8.45mmol) 2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (2.453g, 7.68mmol) kloroform (40ml) içindeki karıştırılan çözeltisine, bir buz banyosu içinde soğutulan azot atmosferi altında ilave edildi. 3 saat sonra, LCMS reaksiyonun %80 tamamlandığını gösterdi ve daha fazla N-bromosüksinimid (0.68g) ilave edildi ve karıştırmaya 2 saat daha devam edildi. Su (40ml) ilave edildi ve fazlar hidrobromik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Organik faz uçuruldu ve bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı kullanılarak, ardından 60 dakika %0-20 metanol (+%1 trietilamin) gradyanı kullanılarak aminopropil (NH₂) kartuşta (100g) saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve beyaz renkli köpük şeklinde (2.38g) başlıkta adı geçen bileşiğe uçuruldu.
- LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.24\text{dak.}$; $MH^+ = 398/400$

Ara madde 47: 8-(Metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



- Sodyum metoksidin metanol (0.5M, 20ml, 10mmol) içindeki bir çözeltisi, of 8-bromo-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (2.368g, 5.95mmol) metanol (10ml) içindeki çözeltisine ilave edildi ve karışım, geri çeviren soğutucu altında 5 saat süreyle ısıtıldı. Daha fazla metanol içinde metoksit (4ml, 2mmol) ilave edildi ve karışım 2 saat daha geri çeviren soğutucuda ısıtıldı ve sonra soğutuldu ve uçuruldu. Bakiye etil asetat (100ml) ve su (100ml) arasında partisyone edildi. Organik faz ayrıldı, doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve 40 dakika sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı kullanılarak aminopropil (NH₂) kartuşta (100g) saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir köpük şeklinde (1.725g) vermek üzere vakumda uçuruldu.
- LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.06$ dak.; $MH^+ = 350$

Ara madde 48: 8-(Metiloksi)-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oksi}-1H-purin-6-amin trifluoroasetat

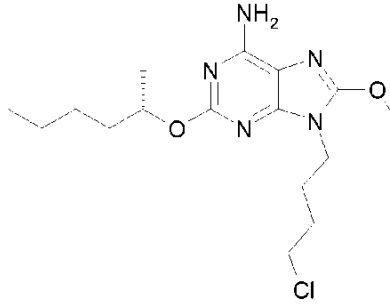


- Trifluoroasetik asit (2.3ml, 3.40g, 29.9mmol) 8-(metiloksi)-2-[[[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (1.479g, 4.23mmol) metanol (25ml) içindeki karıştırılan çözeltisine ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım, azot

atmosferi altında 66 saat süreyle karıştırıldı ve sonra, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (1.65g) vermek üzere vakumda kurutuldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.14$ dak.; $MH^+ = 266$

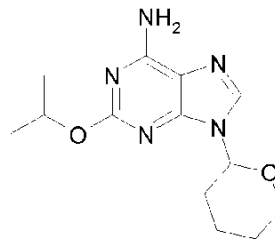
- 5 Ara madde 49: 9-(4-Klorobutil)-8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9H-purin-6-amin



- 8-(Metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-1H-purin-6-amin
trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan ara madde 44'e benzer
10 şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.22$ dak.; $MH^+ = 356/358$

- Ara madde 50: 2-[(1-Metiletil)oksi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin

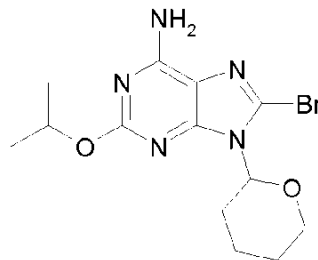


- 15 Sodyum t-butoksit (1.30 g, 13.53 mmol) 2-propanole (16.95 ml, 220 mmol) 5 dakikada karıştırma ile kısım kısım olacak şekilde ilave edildi. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (2 g, 8.43 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 50°C'de 4 saat ısıtıldı

ve karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra etil asetat (75 ml) ile seyreltildi, su (3x25 ml) ile yıkandı ve birleştirilen sulu tabakalar tekrar etil asetat (2x25 ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik tabakalar hidrobromik cam tozu
5 içinden geçirilerek kurutuldu, filtre edildi ve kirli beyaz renkli bir katı madde (2.30g) vermek üzere uçuruldu. Bu madde diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyan ile elüe edilen aminopropil SPE kartuş (70g) kullanılarak saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve 40 dakika su (+ 0.1%TFA) içinde
10 %0-50 asetonitril (+ 0.1%TFA) gradyan ile elüe edilerek ve 1:1 MeOH/DMSO içinde tersine faz (C₁₈) Flashmaster II Sistem yüklemesi kullanılarak, kolon kromatografisi yoluyla ayrıca saflaştırılan, beyaz renkli bir katı (1.6g) vermek üzere uçuruldu, yaklaşık olarak 2 ml doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi içeren
15 flakonlara toplandı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve diklorometan (3x100 ml) ile ekstre edildi. Birleştirilen organik ekstratlar, hidrobromik cam tozu içinden geçiş yoluyla kurutuldu ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli katı şeklinde (888 mg) vermek üzere uçuruldu.

20 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.76$ dak.; $MH^+ = 278$

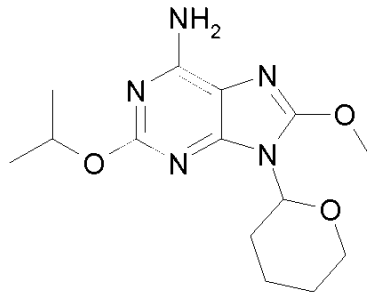
Ara madde 51 : 8-Bromo-2-[(1-metiletil)oksi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H- purin-6-amin



N-Bromosüksinimid (604 mg, 3.39 mmol) 2-[(1-metiletil)oksi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (888 mg, 3.20 mmol) kloroform (30 ml) içindeki çözeltisine 0-5°C'de azot altında ilave edildi. Karışım 0-5°C'de 1 saat karıştırıldı, bu sırada
 5 rengi kırmızımsı kahverengiye döndü ve daha sonra oda sıcaklığına ısıtıldı ve 4 saat daha karıştırıldı. LCMS reaksiyonun tamamlanmamış olduğunu gösterdi ve daha fazla N-bromosüksinimid (114 mg, 0.641 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra kloroform (30 ml)
 10 ile seyreltildi, su (2 x 20ml) ile yıkandı ve tabakalar hidrobromik cam tozu kullanılarak ayrıldı ve organik tabaka, kırmızı renkli bir katı (1.16 g) vermek üzere uçuruldu. Bu madde diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı elüent olarak kullanılarak, SPE kartuşta (50g) silika jel kromatografisi
 15 yoluyla saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği soluk sarı katı 712mg şeklinde vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 2.36$ dak.; $MH^+ = 356/358$

Ara madde 52: 2-[(1-Metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



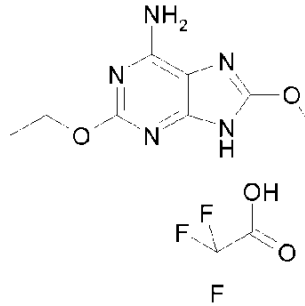
20

8-Bromo-2-[(1-metiletil)oksi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (690 mg, 1.937 mmol) metanol (15 ml) içindeki

karıştırılan bir süspansiyonuna sodyum metoksit (metanol içindeki %30 ağırlık çözelti, 2.4 ml) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 50°C’de 2 saat süreyle ısıtıldı. Reaksiyon karışımı, daha sonra 70°C’ye ısıtıldı ve 2.5 saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu ve bakiye doymuş sulu amonyum klorür çözeltisi (15 ml) ve etil asetat (20 ml) arasında partisyone edildi. Tabakalar ayrıldı, sulu faz ilave etil asetat (2x10 ml.) ile ekstre edildi ve organik ekstreler birleştirildi, hidrobromik cam tozu içinden geçiş yoluyla kurutuldu ve başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir katı şeklinde (573 mg) vermek üzere uçuruldu.

10 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.92$ dak.; $MH^+ = 308$

Ara madde 53: 2-[(1-Metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat

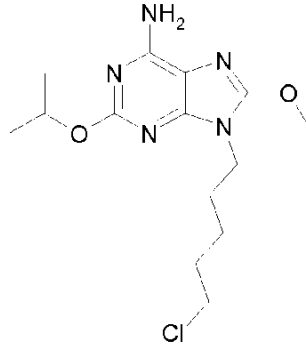


Trifluoroasetik asit (1 ml, 12.98mmol), 2-[(1-metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (568mg, 1.848mmol) metanol (10ml) içindeki karıştırılan bir çözeltisine ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Daha fazla trifluoroasetik asit (0.2ml) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 1.5 saat daha karıştırıldı ve sonra, vakumda uçuruldu.

20 Katı bakiye etil asetat ile öğütüldü, filtre edilerek toplandı, etil asetat ile yıkandı ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (405mg) vermek üzere, gece boyunca vakumda kurutuldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.02$ dak.; $MH^+ = 224$

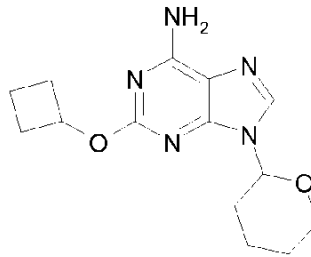
Ara madde 54: 9-(5-Kloropentil)-2-[(1-metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



- 5 2-[(1-Metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin
trifluoroasetat ve 1-bromo-5-kloropentandan ara madde 44'e benzer
şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem A): $t_{RET} = 0.93$ dak.; $MH^+ = 328/330$

- Ara madde 55: 2-(Siklobutiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-
10 9H-purin-6-amin

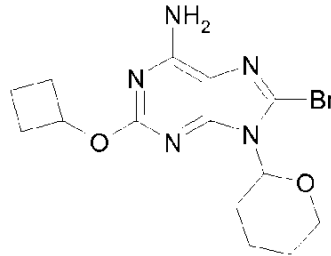


- Sodyum t-butoksit (3.31 g, 34.2mmol) siklobutanole (10ml)
oda sıcaklığında kısım kısım olacak şekilde ilave edildi. Karışım çok
koyu bir kıvam aldı ve 50°C'ye ısıtıldı. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-
15 piran-2-il)-9H-purin-6-amin (2g, 8.43mmol), ardından 1,2-
dimetoksietane (3ml) ilave edildi ve karışım 50°C'de 90 dakika
karıştırıldı ve sonra soğutuldu ve etil asetat (50ml) ve su (50ml)

arasında partisyone edildi. Hiçbir fazda çözünmeyen bir çökelti filtre edilerek uzaklaştırıldı. Organik faz ayrıldı, doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve krem renkli bir köpük vermek üzere uçuruldu. Bu madde
 5 diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı, ardından 40 dakika %0-20 metanol (+1% trietilamin) gradyanı kullanılarak aminopropil (NH₂) kartuşta (110g) saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz renkli bir katı şeklinde (0.655g) vermek üzere uçuruldu.

10 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.98$ dak.; $MH^+ = 290$

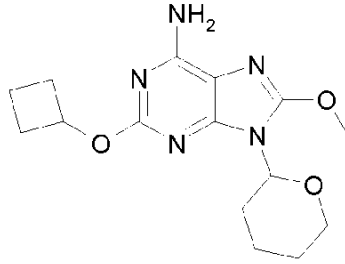
Ara madde 56: 8-Bromo-2-(siklobutiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



N-Bromosüksinimid (1.152g, 6.47mmol), 2-(siklobutiloksi)-9-
 15 (tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (1.248g, 4.31 mmol) kloroform (15ml) içindeki karıştırılan bir çözeltisine 0°C'de ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına ısıtıldı ve gece boyunca bırakıldı, bu sırada su (15ml) ilave edildi ve fazlar ayrıldı. Sulu tabaka diklorometan ile ekstre edildi ve organik ekstreler birleştirildi, tuzlu su
 20 ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu ve başlıkta adı geçen bileşiği turuncu renkli bir köpük şeklinde (1.79g) vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.72$ dak.; $MH^+ = 368/370$

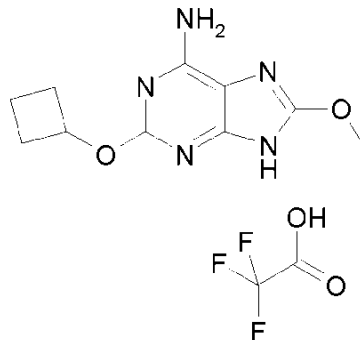
Ara madde 57: 2-(Siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



- 5 8-Bromo-2-(siklobutiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (1.79g, 4.86mmol) susuz metanol (25ml) içinde çözündürüldü ve metanol içinde %25 sodyum metoksit (2.274ml, 9.72mmol) ilave edildi. Karışım 67°C'de 24 saat süreyle ısıtıldı ve sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Etil asetat ve su ilave edildi ve
- 10 tabakalar ayrıldı. Sulu tabaka iki kere daha etil asetat ile ekstre edildi ve organik ekstreler birleştirildi, tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu ve başlıkta adı geçen bileşiği krem rengi bir köpük şeklinde (1.27g) vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.53$ dak.; $MH^+ = 320$

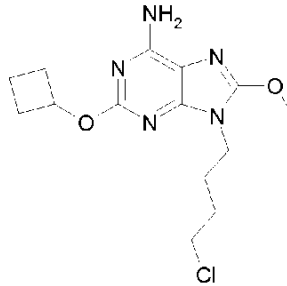
- 15 Ara madde 58: 2-(Siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat



Trifluoroasetik asit (3ml, 38.9mmol) 2-(siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (1.27g, 3.98mmol) metanol (50ml) içindeki çözeltisine ilave edildi ve karışım 20°C’de azot atmosferi altında 21 saat karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye katı madde 1,1-dimetiletil metil eter ile öğütüldü ve sonra filtre edilerek toplandı ve başlıkta adı geçen bileşiği krem rengi bir katı şeklinde (1.0922g) vermek üzere vakumda kurutuldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 1.17\text{dak.}$; $MH^+ = 236$

10 Ara madde 59: 9(4-lorobutil)-2-(siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

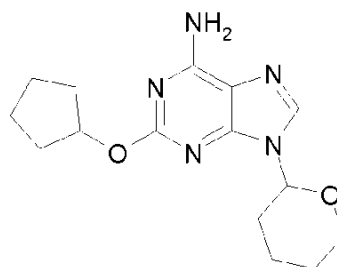


2-(Siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin

trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan ara madde 44’e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.76\text{dak.}$; $MH^+ = 326/328$

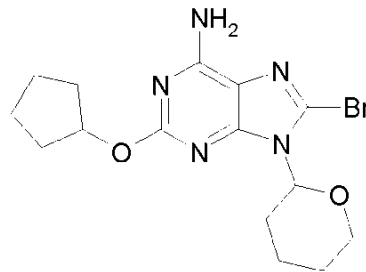
Ara madde 60: 2-(Siklopentiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



Siklopentanol (25ml, 275mmol), 1,2-dimetoksietan (35ml) ile seyreltilen kıvamlı bir süspansiyon vermek üzere sodyum ters-butoksida (4.05g, 42.2mmol) ilave edildi ve 50°C'ye ısıtıldı. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin (2.5g, 10.54mmol),
 5 daha sonra azot altında, 20 saat süreyle 50°C'de ısıtılan, sonuçta meydana gelen çözeltiye ilave edildi. Karışım soğutuldu ve su ve etil asetat ilave edildi. Tabakalar ayrıldı ve sulu tabaka tekrar etil asetat ile yıkandı. Organik ekstreler birleştirildi, tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu ve 40°C'de düşürülmüş basınç
 10 altında konsantre edildi. Bakiye sikloheksan (50ml) içinde 330 g silika kartuşa yüklendi ve ilk olarak 10 kolon hacim üzerinden sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanıyla ve sonra, etil asetat içinde %0-30 metanol gradyanı ile elüe edildi. Ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir köpük
 15 şeklinde (2.51g) vermek üzere uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.51$ dak.; $MH^+ = 304$

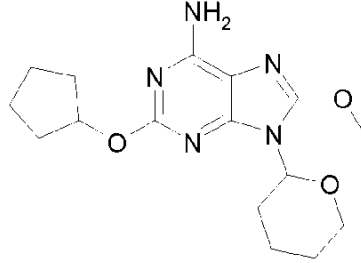
Ara madde 61: 8-Bromo-2-(siklopentiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



20 2-(Siklopentiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amininden ara madde 56'ya benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.88$ dak.; $MH^+ = 382/384$

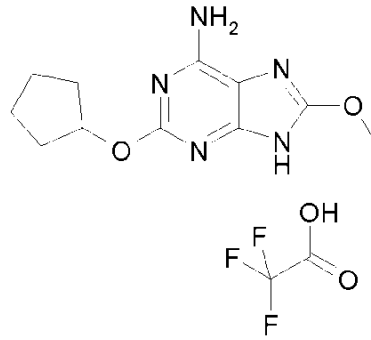
Ara madde 62: 2-(Siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



8-Bromo-2-(siklopentiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin'den ara madde 57'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem C): $t_{RET} = 1.11$ dak.; $MH^+ = 334$

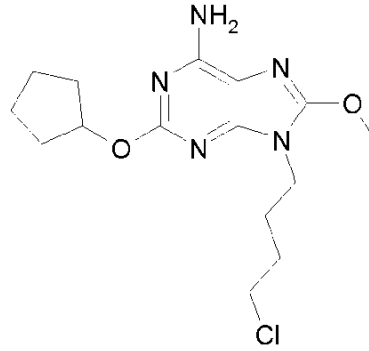
Ara madde 63: 2-(Siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat



2-(Siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin'den ara madde 58'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.27$ dak.; $MH^+ = 250$

Ara madde 64: 9-(4-Klorobutil)-2-(siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

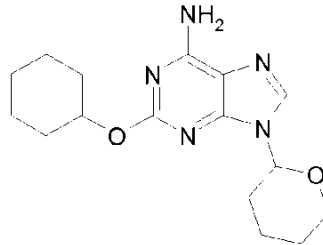


2-(Siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin

trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan, ara madde 44'e benzer şekilde hazırlandı.

- 5 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.90$ dak.; $MH^+ = 340/342$

Ara madde 65: 2-(Sikloheksiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin

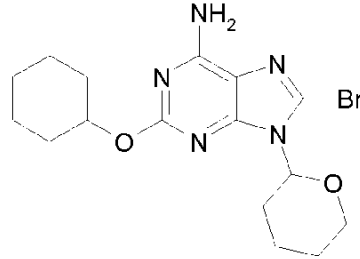


- Sodyum ters-butoksit (3.29g, 34.2mmol) oda sıcaklığında
 10 sikloheksanole (15ml) kısım kısım olacak şekilde ilave edildi. Karışım çok koyu kıvam aldı ve daha fazla sikloheksanol (10ml) ilave edildi ve karışım 50°C'ye ısıtıldı. 2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran- 2-il)-9H-purin-6-amin (2g, 8.43mmol) ilave edildi ve karışım 50°C'de 1 saat süreyle ısıtıldı ve sonra, 60°C'ye ısıtıldı ve 2 saat daha ısıtıldı, bu
 15 noktada LCMS reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat (150ml) ve su (150ml) arasında partisyone edildi. Organik faz ayrıldı, doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve su

banyosunda 60°C'de uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde
 çözündürüldü ve siklohekzan içinde %0-100 etil asetat gradyan,
 ardından 30 dakika %0-20 metanol (+%1 trietilamin) gradyan
 kullanılarak, 70g aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Bazı ürün
 5 içeren fraksiyonlar siklohekzanol ile kontamine oldu ve bunlar 40
 dakika siklohekzan içinde %0-100 etil asetat gradyan kullanılarak 70
 g silika kartuşta yeniden saflaştırıldı. İki saflaştırmadan gelen ürün
 içeren fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği soluk sarı
 renkli bir köpük şeklinde (1.59g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

10 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.65$ dak.; $MH^+ = 318$

Ara madde 66: 8-Bromo-2-(sikloheksiloksi)-9-(tetrahidro-2H-
 piran-2-il)-9H-purin-6-amin

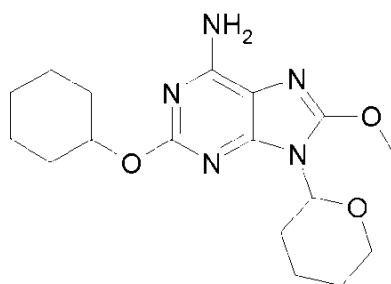


N-Bromosüksinimid (0.214g, 1.2mmol) 2-(sikloheksiloksi)-9-
 15 (tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (0.254g, 0.80mmol)
 kloroform (5ml) içindeki karıştırılan çözeltisine 0°C'de ilave edildi.
 Sonuçta meydana gelen karışım 0°C'de 1.5 saat karıştırıldı ve sonra
 oda sıcaklığına ısıtıldı ve 2 saat daha karıştırıldı. Su (5ml) ilave edildi
 ve fazlar hidrobromik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Organik faz
 20 uçuruldu ve bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve 40 dakika
 siklohekzan içinde %0-100 etil asetat gradyanı ile elüe edilerek 70g
 aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar

birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (0.252g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 2.83$ dak.; $MH^+ = 396/398$

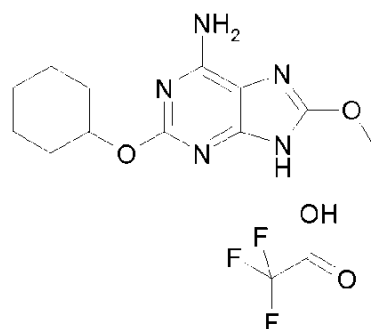
- 5 Ara madde 67: 2-(Sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin



8-Bromo-2-(sikloheksiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminden ara madde 57'ye benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.86$ dak.; $MH^+ = 348$

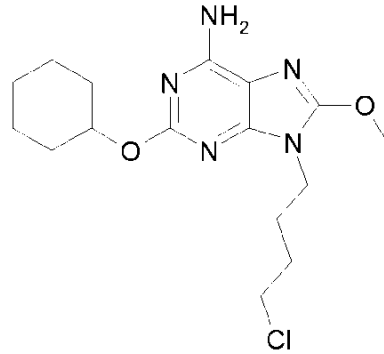
- 10 Ara madde 68: 2-(Sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat



2-(sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminden ara madde 58'e benzer şekilde hazırlandı.

- 15 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.43$ dak.; $MH^+ = 264$

Ara madde 69: 9-(4-Klorobutil)-2-(Sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin

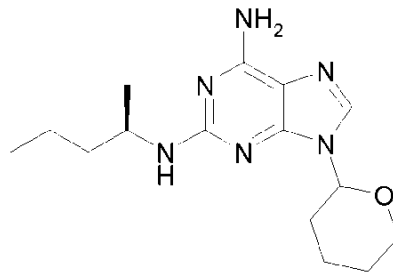


2-(Sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin

- 5 trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan ara madde 44'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.05$ dak.; $MH^+ = 354/356$

Ara madde 70: N²-[(1R)-1-Metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2.6- diamin



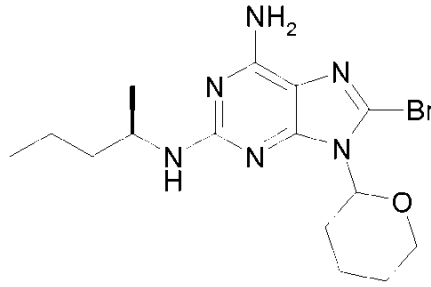
10

- (2R)-2-pentanamin içeren diklorometanın (11.12g yaklaşık olarak 3.1g, 35.6mmol amin içerir) ham numunesi, 2-fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-aminin (5.00g, 21.08mmol) etilen glikol (50ml) içindeki süspansiyonuna ilave edildi. Karışım 15 110°C'de 20 saat ısıtıldı ve oda sıcaklığına soğutuldu ve su (200ml) ve etil asetat (200ml) arasında partisyone edildi. Organik faz ayrıldı, doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden

kurutuldu, filtre edildi ve uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde
 5 çözündürüldü ve 40 dakika %0-100 etil asetat - sikloheksan gradyanı
 kullanılarak 110g aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Uygun
 fraksiyonlar birleştirildi ve bakiye dietil eter ile öğütüldü ve bazı
 10 çözünmeyen başlangıç maddeleri filtrasyon yoluyla uzaklaştırıldı. Eter
 süzüntüsünün uçurulması, başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz renkli
 bir köpük şeklinde (2.34g) verdi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.63$ dak.; $MH^+ = 305$

Ara madde 71 : 8-Bromo-N²-[(1R)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-
 10 2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamin

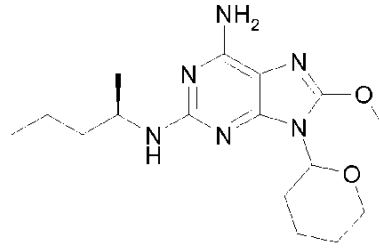


N-Bromosüksinimid (2.08g, 11.69mmol), N²-[(1R)-1-
 metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminin (2.27g,
 7.46mmol) kloroform (30ml) içindeki karıştırılan bir çözeltisine kısım
 15 kısım olacak şekilde 0°C'de azot atmosferi altında ilave edildi.
 Reaksiyon karışımı 1.5 saat karıştırılmaya bırakıldı, bu sırada
 kloroform (20ml) ve su (50ml) ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra,
 tabakalar hidrobromik cam tozu kullanılarak ayrıldı, sulu tabaka ilave
 kloroform porsiyonu ile yıkandı ve birleştirilen organik ekstreler
 20 uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve 40 dakika
 sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı kullanılarak, 110g
 aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Uygun fraksiyonlar

birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz renkli bir köpük şeklinde (0.846g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.05$ dak.; $MH^+ = 383/385$

Ara madde 72: N^2 -[(1R)-1-Metilbutil]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamin

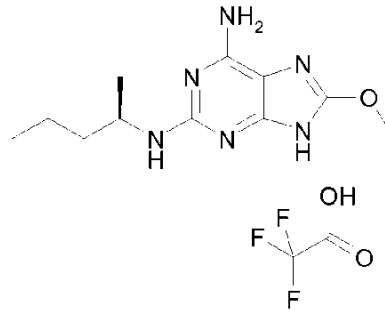


Sodyum metoksidin metanol (0.5M, 9ml, 4.5mmol) içindeki bir çözeltisi 8-bromo- N^2 -[(1R)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminin (0.844g, 2.20mmol) metanol (12ml) içindeki çözeltisine ilave edildi ve sonuçta meydana gelen çözelti, 23.5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Daha fazla metanol içinde sodyum metoksit (0.5M, 4.5ml) daha sonra ilave edildi ve geri çeviren soğutucuda ısıtmaya 4 saat daha devam edildi. Daha fazla metanol içinde sodyum metoksit (0.5M, 4.5ml) tekrar ilave edildi ve geri çeviren soğutucuda ısıtmaya 16.5 saat daha devam edildi, bu sırada LCMS reaksiyonun tamamlanmış olduğunu gösterdi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, uçuruldu ve etil asetat (75ml) ve su (75ml) arasında partisyone edildi. Sulu faz etil asetat (75ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik fazlar doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu, filtre edildi ve uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyan, ardından 15 dakika %0-20 metanol (+%1 trietilamin) gradyan kullanılarak 100g

aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir köpük şeklinde (0.614g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.83$ dak.; $MH^+ = 335$

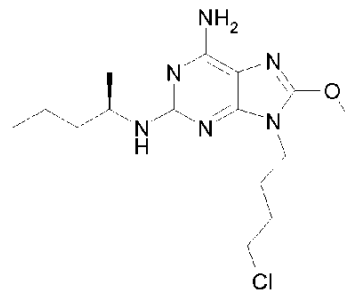
- 5 Ara madde 73: N²-[(1R)-1-Metilbutil]-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamin trifluoroasetat



- 10 Trifluoroasetik asit (1 ml, 1.48g, 7.08mmol) N²-[(1R)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminin (0.613g, 1.833mmol) metanol (10ml) içindeki karıştırılan bir çözeltisine ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım 66 saat süreyle azot atmosferi altında karıştırıldı ve sonra, başlıkta adı geçen bileşiği kirli beyaz renkli bir katı şeklinde (0.690g) vermek üzere uçuruldu.

- 15 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 1.89$ dak.; $MH^+ = 251$

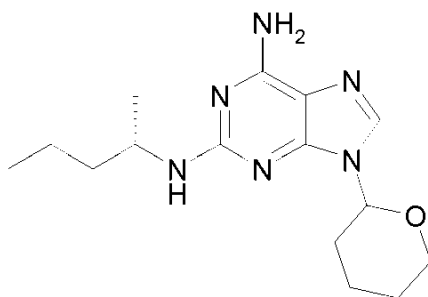
Ara madde 74: 9-(4-Klorobutil)-N²-[(1R)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin



N^2 -[(1R)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamin trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan, ara madde 44'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.02$ dak.; $MH^+ = 341/343$

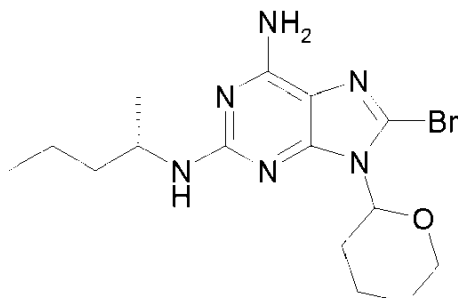
- 5 Ara madde 75: N^2 -[(1S)-1-Metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran)-9H-purin-2,6- diamin



2-Fluoro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amin ve (2S)-2-pentanamin'den ara madde 70'e benzer şekilde hazırlandı.

- 10 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.63$ dak.; $MH^+ = 305$

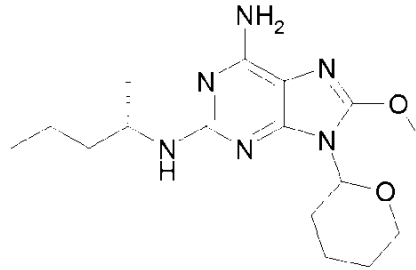
Ara madde 76: 8-Bromo- N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamin



- 15 N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminden, ara madde 71'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.05$ dak.; $MH^+ = 383/385$

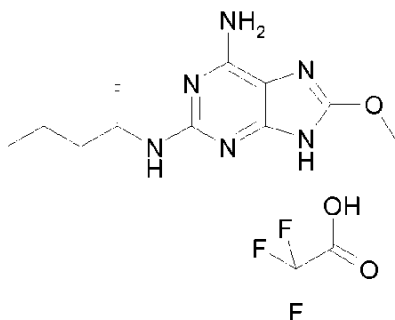
Ara madde 77: N²-[(1S)-1-Metilbutil]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamine



- Sodyum metoksidin metanol içindeki bir çözeltisi (0.5M, 13ml, 6.5mmol) 8-bromo-N²-[(1S)-1-metilbutil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminin (1.26g, 3.29mmol) metanol (10ml) içindeki çözeltisine ilave edildi ve sonuçta meydana gelen çözelti, 4 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Daha fazla metanol içinde sodyum metoksit (0.5M, 12ml, 6mmol) ilave edildi ve geri çeviren soğutucuda ısıtmaya 18 saat daha devam edildi. Karışım soğutuldu ve uçuruldu ve bakiye etil asetat (75ml) ve su (75ml) arasında partisyone edildi. Sulu faz etil asetat (75ml) ile yeniden ekstre edildi ve birleştirilen organik fazlar doymuş tuzlu su ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu ve uçuruldu. Bakiye diklorometan içinde çözündürüldü ve sikloheksan içinde %0-100 etil asetat gradyanı, ardından 15 dakika %0-20 metanol (+%1 trietilamin) gradyanı kullanılarak 100g aminopropil (NH₂) kartuşta saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar birleştirildi ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir köpük şeklinde (0.848g) vermek üzere vakumda uçuruldu.

LCMS (Sistem D): t_{RET} = 2.83dak.; MH⁺ = 335

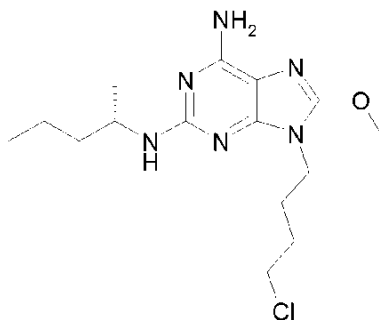
Ara madde 78: N²-[(1S)-1-Metilbutil]-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamin trifluoroasetat



5 N²-[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diaminden, ara madde 73'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): t_{RET} = 1.89dak.; MH⁺ = 251

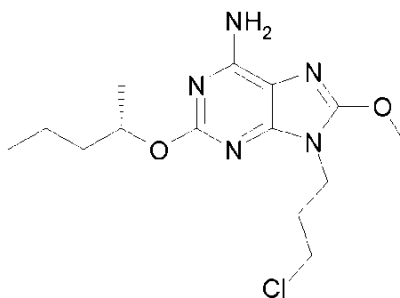
Ara madde 79: 9-(4-Klorobutil)-N²-[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin



10 N²-[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-3H-purin-2,6-diamin trifluoroasetat ve 1-bromo-4-klorobutandan, ara madde 44'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): t_{RET} = 3.02dak.; MH⁺ = 341/343

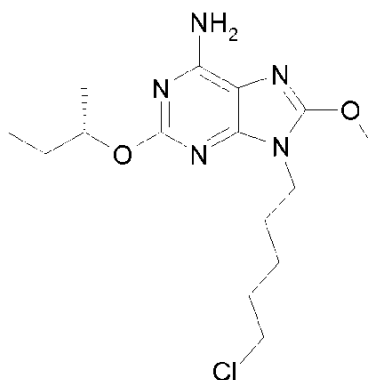
15 Ara madde 80: 9-(3-Kloropropil)-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin



2-([(1S)-1-Metilbutil]oksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin
trifluoroasetat ve 1-bromo-3-kloropropandan, ara madde 44'e benzer
şekilde hazırlandı.

- 5 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.90$ dak.; $MH^+ = 328/330$

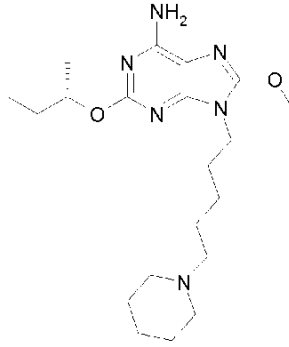
Ara madde 81: 9-(5-Kloropentil)-8-(metiloksi)-2-([(1S)-1-metilpropil]oksi)-9H-purin-6-amin



- 8-(Metiloksi)-2-([(1S)-1-metilpropil]oksi)-1H-purin-6-amin
10 trifluoroasetat ve 1-bromo-5-kloropentandan Ara madde 14'e benzer
şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem A): $t_{RET} = 1.00$ dak.; $MH^+ = 342/344$

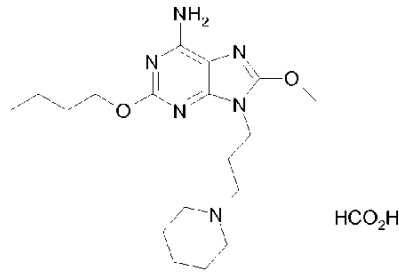
Ara madde 82: 8-(Metiloksi)-2-([(1S)-1-metilpropil]oksi)-9-[5-(1- piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amin



9-(5-Kloropentil)-8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpropil]oksi}-
9H-purin-6-amin ve piperidinden, ara madde 38'e benzer şekilde
ancak diklorometan içinde %0-25 metanol gradyan kullanılarak silika
5 üzerinde saflaştırma ile hazırlandı.

LCMS (Sistem A): $t_{RET} = 0.61$ dak.; $MH^+ = 391$

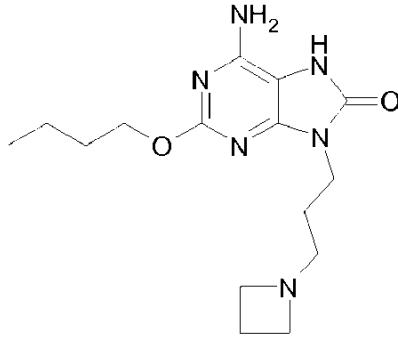
Ara madde 83: 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amin, formik asit tuzu



10 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat,
1,3-dibromopropan ve piperidinden, ara madde 20'ye benzer şekilde
ancak Yöntem A, ardından Yöntem D kullanılarak MDAP yoluyla
ardışık saflaştırmalar ile hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.16$ dak.; $MH^+ = 363$

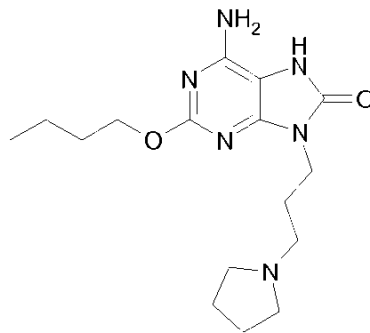
15 Referans Orneği 1: 6-Amino-9-[3-(1-azetidini)propil]-2-(butiloksi)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 5 9-[3-(1-Azetidinil)propil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin (13mg, 0.039mmol) metanol (3ml) içinde çözündürüldü ve 1,4-dioksan (0.243ml, 0.972mmol) içinde 4M hidrojen klorür ilave edildi ve karışım, 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye metanol içinde çözündürüldü ve aminopropil SPE kartuşa (2g) yüklendi. Kartuş metanol ile elüe edildi ve çözücü, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (13mg) vermek üzere uzaklaştırıldı.

- 10 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.12$ dak.; $MH^+ = 321$

Referans Örneği 2: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[3-(1-pirolidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on

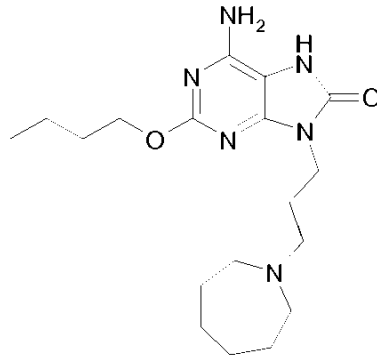


- 15 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[3-(1-pirolidinil)propil]-9H-purin-6-amin (49mg, 0.141 mmol) metanol (5ml) içinde çözündürüldü ve 1,4-dioksan içinde 4M hidrojen klorür (0.879ml, 3.52mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. Çözücü,

metanol içinde çözündürülen krem rengi katı maddeyi vermek üzere vakumda uzaklaştırıldı ve aminopropil SPE kartuşa (2g) yüklendi ve metanol ile elüe edildi. Çözücü, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı şeklinde (43mg) vermek üzere uçuruldu.

- 5 LCMS (Sistem C): $t_{RET} = 0.70$ dak.; $MH^- = 335$

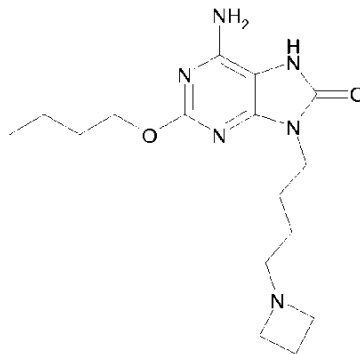
Referans Örneği 3: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[3-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 2-(Butiloksi)-9-[3-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)propil]-8-
10 (metiloksi)-9H-purin-6-aminden Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.33$ dak.; $MH^+ = 363$

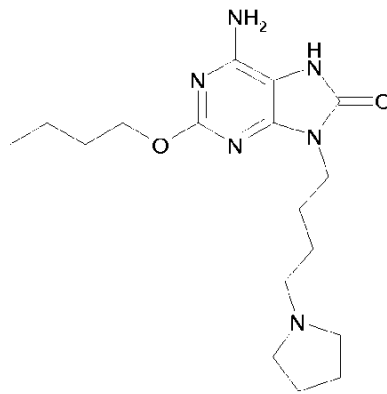
Referans Örneği 4: 6-Amino-9-[4-(1-azetidini)butil]-2-(butiloksi)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



9-[4-(1-Azetidinil)butil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.16$ dak.; $MH^+ = 335$

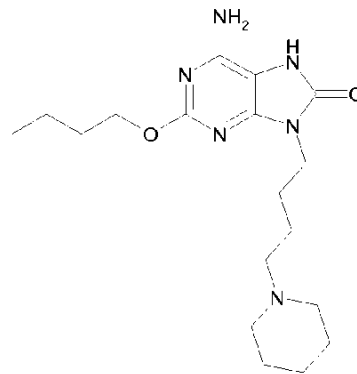
Referans Örneği 5: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[4-(1-pirolidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-pirolidinil)butil]-9H-purin-6-amin formik asit tuzundan, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

10 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.23$ dak.; $MH^+ = 349$

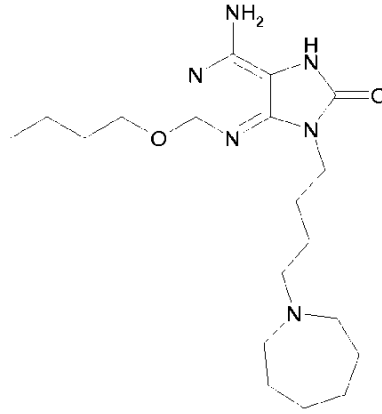
Referans Örneği 6: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin formik asit tuzundan, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.29$ dak.; $MH^+ = 363$

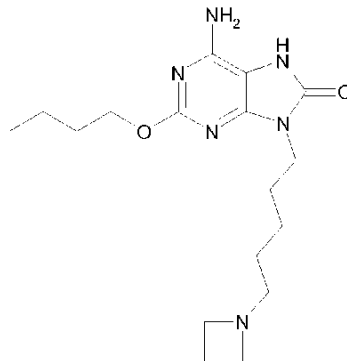
5 Referans Örneği 7: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde
10 hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.37$ dak.; $MH^+ = 377$

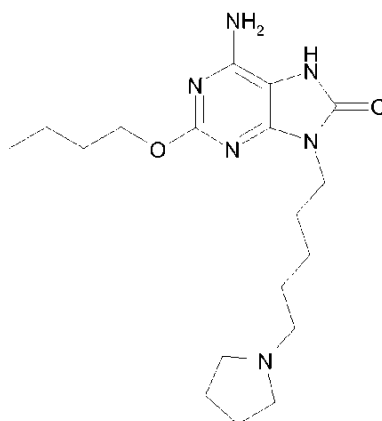
Referans Örneği 8: 6-Amino-9-[5-(1-azetidini)pentil]-2-(butiloksi)-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



9-[5-(1-azetidinil)pentil]-2-(butiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.25$ dak.; $MH^+ = 349$

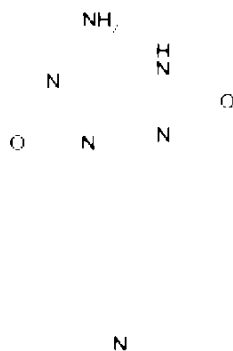
Referans Örneği 9: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[5-(1-pirolidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[5-(1-pirolidinil)pentil]-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.28$ dak.; $MH^+ = 363$

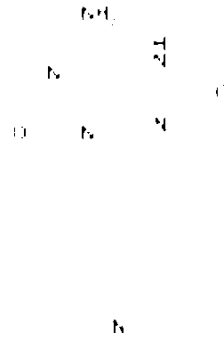
Referans Örneği 10: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.35$ dak.; $MH^+ = 377$

Referans Örneği 11: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



Yöntem A

2-(Butiloksi)-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 2'ye benzer şekilde hazırlandı.

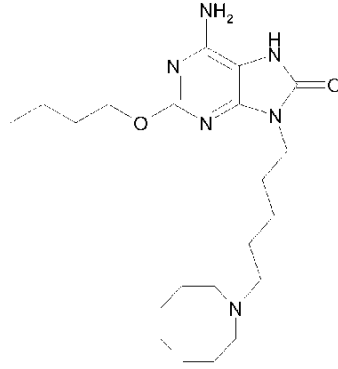
LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.55$ dak.; $MH^+ = 391$

Yöntem B

2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoro-asetat, 1-bromo-5-kloropentan ve hekzahidro-1H-azepinden, Referans Örneği 19'a benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.54$ dak.; $MH^+ = 391$

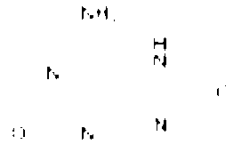
Referans Örneği 12: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-hekzahidro-[(2H)-azosinil]pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-9-[5-(hekzahidro-1(2H)-azosinil)pentil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

5 LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 3.17\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 405$

Referans Örneği 13: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[6-(1-pirolidinil)hekzil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on

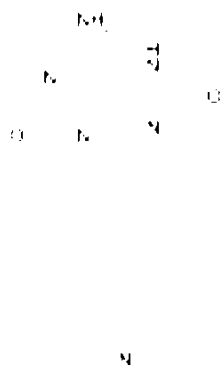


2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[6-(1-pirolidinil)hekzil]-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

10

LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.47\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 377$

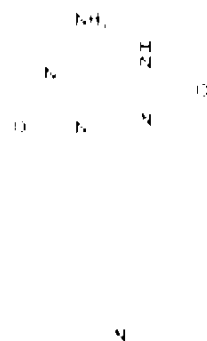
Referans Örneği 14: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[6-(1-piperidinil)hekzil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[6-(1-piperidinil)hekzil]-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.68\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 391$

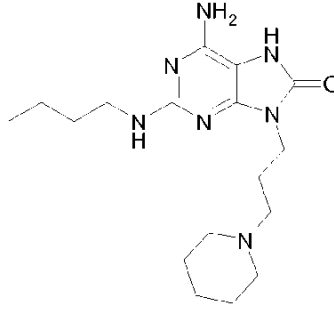
- 5 Referans Örneği 15: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[6-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)hekzil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 2-(Butiloksi)-9-[6-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)hekzil]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde
10 hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.76\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 405$

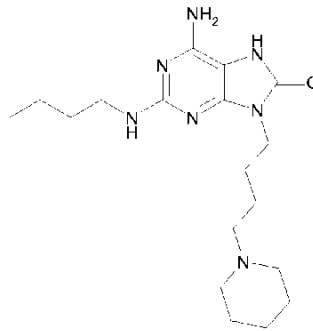
- Referans Örneği 16: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



N²-butil-9-(3-kloropropil)-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin (250mg, 0.8 mmol), piperidin (340mg, 4mmol) ve sodyum iyodürün (360mg, 2,4mmol) THF (8ml) içindeki bir karışımı, 48 saat süreyle
 5 geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Çözücü uçuruldu ve bakiye hazırlayıcı İTK yoluyla saflaştırıldı, sonra metanol (5ml) içinde çözündürüldü. Metanol içinde hidrojen klorür (0.5ml) 16 saat süreyle ilave edildi. Çözücü daha sonra uçuruldu ve bakiyenin pH'sı sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilerek 7-8'e ayarlandı. Ürün etil asetat
 10 içine ekstre edildi ve ekstre uçuruldu ve başlıkta adı geçen bileşiği (16mg) vermek üzere bakiye hazırlayıcı HPLC yoluyla saflaştırıldı.

LCMS (Sistem A): t_{RET} = 0.55dak.; MH⁺ = 348

Referans Orneği 17: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on

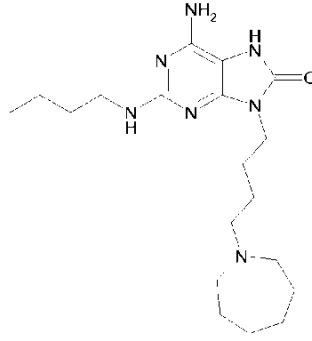


15

N²-Butil-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diaminden, Referans Orneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{\text{RET}} = 0.96\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 362$

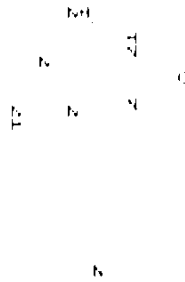
Referans Orneği 18: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 5 N^2 -butil-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diaminden, Referans Orneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{\text{RET}} = 1.12\text{dak.}$; $\text{MH}^+ = 376$

- 10 Referans Orneği 19: 6-Amino-2-(butilamino)-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on

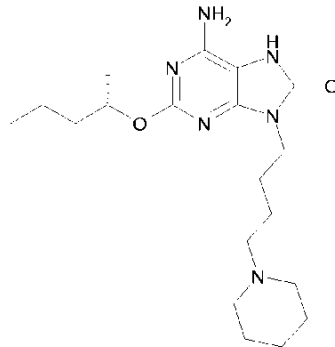


- N^2 -Butil-8-(metiloksi)-3H-purine-2,6-diamin trifluoroasetat (192mg, 0.547mmol) ve potasyum karbonat (189mg, 1.368mmol) DMF (3ml) içinde süspanse edildi ve 1 saat süreyle 60°C 'ye ısıtıldı.
- 15 Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve 1-bromo-5-kloropentan (0.072ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon 18 saat

daha karıştırıldı. Hekzahidro-1H-azepin (54.2mg, 0.547mmol) ve trietilamin (0.076ml, 0.547mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 24 saat süreyle 70°C'ye ısıtıldı. LCMS, N²-butil-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin oluşumu ile tutarlı olan MH⁺ 404 ile majör bir pik gösterdi. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve bakiye DCM (2ml) ve su (2ml) arasında partisyone edildi. Sulu kısım tekrar DCM (2ml) ile ekstre edildi ve birleştirilen organik ekstreler konsantre edildi ve bakiye 1:1 MeOH:DMSO (2ml) içinde çözündürüldü ve MDAP (Yöntem C) yoluyla saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonların uçurulması, LCMS'nin muhtemelen TFA varlığında konsantrasyona bağlı olarak, 8-metoksi grubunun hidrolize uğradığını gösterdiği bakiye TFA verdi. Bu ham madde bir kez daha 1:1 MeOH:DMSO (2ml) içinde çözündürüldü ve MADP (Yöntem A) yoluyla tekrar saflaştırıldı. Ürün içeren fraksiyonlar, başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı madde şeklinde (39mg)vermek üzere azot akışı altında uçuruldu.

LCMS (Sistem B): t_{RET} = 1.18dak.; MH⁺ = 390

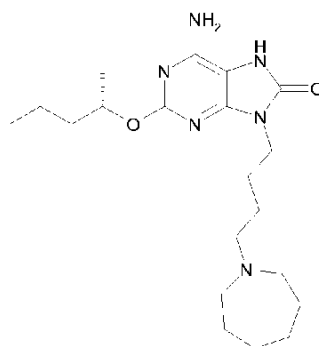
Ornek 1: 6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin
trifluoroasetat, 1-bromo-4-klorobutan ve piperidinden, Referans
Örneği 19'a benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.38$ dak.; $MH^+ = 377$

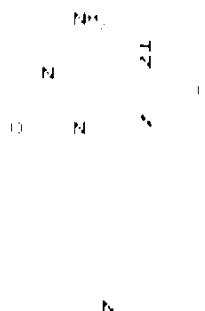
- 5 Örnek 2: 6-Amino-9-[4-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-
{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 9-[4-(Hekzahidro-1H-azepin-1-il)butil]-2-{[(1S)-1-
metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği
10 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.48$ dak.; $MH^+ = 391$

- Örnek 3: 6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-
piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-{{[(1S)-1-Metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-aminden Referans Örneği 1'e benzer şekilde aşağıdaki gibi hazırlandı:

Hidrojen klorürün dioksan içindeki çözeltisi (4M, 0.71 ml), 2-
 5 {{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-aminin (0.046g, 0.126mmol) metanol (3ml) içindeki çözeltisine ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım oda sıcaklığında, gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı ve daha sonra azot altına yerleştirildi. Bakiye metanol içinde çözündürüldü ve 2g
 10 aminopropil SPE kartuşa (metanol ile önceden kondisyone edilmiş) yüklendi, metanol ile elüe edildi ve sonuçta meydana gelen çözelti, başlıkta adı geçen bileşiği sarı renkli bir katı şeklinde (40.97mg) vermek üzere azot altına yerleştirildi.

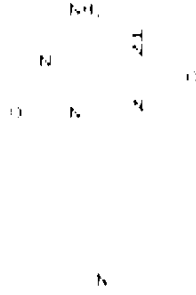
LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.70$ dak.; $MH^+ = 391$

15 Benzer şekilde hazırlanan bir numune (1.7g) etil asetat (yaklaşık olarak 50ml) üzerinden yeniden kristallendirildi. Kristaller toplandı, buzda soğutulmuş etil asetat (15ml) ile yıkandı ve başlıkta adı geçen bileşiği krem rengi kristalize bir katı şeklinde (1.33g) vermek üzere 3 saat, 50°C'de vakumda kurutuldu

20 Erime noktası başlangıcı (DSC): 207.4°C (bakınız Şekil. 2)

XRPD: (bakınız Şekil 1 ve Tablo 1)

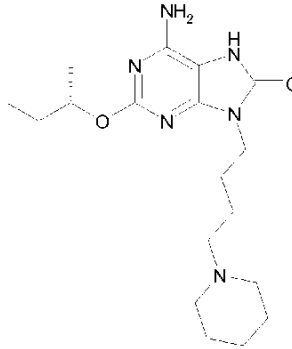
Örnek 4: 6-Amino-9-[5-(hekzahidro-1H-azepin-1-il)pentil]-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



2-[[[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-1H-purin-6-amin trifluoroasetat, 1-bromo-5-kloropentan ve heksahidro-1H-azepinden, Referans Orneği 19'a benzer şekilde hazırlandı.

- 5 LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.54$ dak.; $MH^+ = 405$

Referans Orneği 20: 6-Amino-2-[[[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 9-(4-Klorobutil)-8-(metiloksi)-2-[[[(1S)-1-metilpropil]-oksi}-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Orneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.
- 10

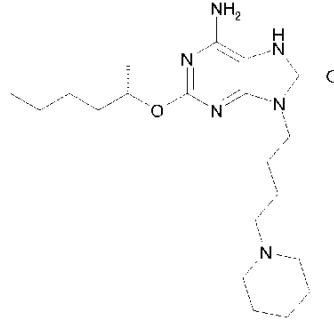
LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.27$ dak.; $MH^+ = 363$

Ara madde 8-metoksi türevi 8-(metiloksi)-2-[[[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin

- 15 numunesi de izole edilmiştir.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.56\text{dak.}$; $MH^+ = 377$

Referans Orneği 21: 6-Amino-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



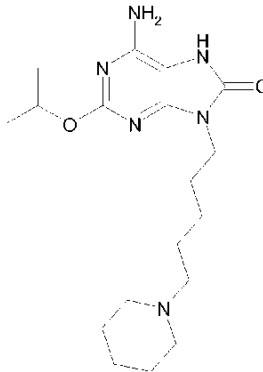
- 5 9-(4-Klorobutil)-8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpentil]-oksi}-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Orneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.72\text{dak.}$; $MH^+ = 391$

- 10 Ara madde 8-metoksi türevi 8-(metiloksi)-2-{[(1S)-1-metilpentil]oksi}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin numunesi de izole edilmiştir.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 3.01\text{ dak.}$; $MH^+ = 405$

Referans Orneği 22: 6-Amino-2-[(1-metiletil)oksi]-9-[5-(1-piperidinil)-pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



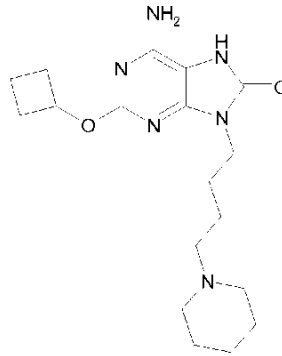
9-(5-Kloropentil)-2-[(1-metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Örneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.18$ dak.; $MH^+ = 363$

- 5 Ara madde 8-metoksi türevi 2-[(1-metiletil)oksi]-8-(metiloksi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amin numunesi de izole edildi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.43$ dak.; $MH^+ = 377$

- 10 Referans Örneği 23: 6-Amino-2-(Siklobutiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



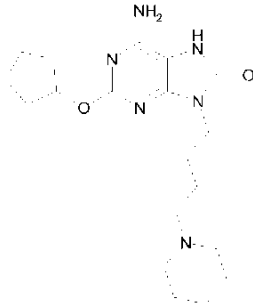
9-(4-Klorobutil)-2-(siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Örneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.24$ dak.; $MH^+ = 361$

- 15 Ara madde 8-metoksi türevi 2-(siklobutiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin numunesi de izole edildi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.49$ dak.; $MH^+ = 375$

- Referans Örneği 24: 6-Amino-2-(Siklopentiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H- purin-8-on



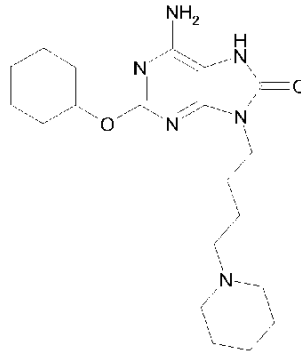
9-(4-Klorobutil)-2-(siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Örneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.38\text{dak.}$; $MH^+ = 375$

- 5 Ara madde 8-metoksi türevi 2-(siklopentiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin numunesi de izole edildi.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.64\text{dak.}$; $MH^+ = 389$

Referans Örneği 25: 6-Amino-2-(Sikloheksiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



10

- Sodyum iyodür (0.006g, 0.04mmol), 9-(4-klorobutil)-2-(sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin (0.103g, 0.303mmol), N,N-diizopropiletilamin (0.105ml, 0.079g, 0.609mmol) ve piperidinin (0.120ml, 0.103g, 1.215mmol) DMF (1.5ml) içindeki
15 karıştırılan çözeltisine ilave edildi. Sonuçta meydana gelen karışım, 20

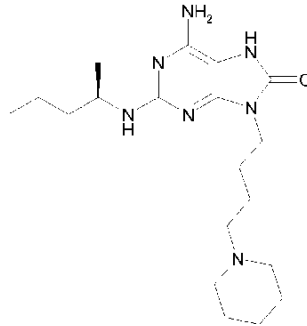
saat süreyle 80°C’de ısıtıldı, bu sırada LCMS iki ürünün oluşumunu gösterdi, bunlardan biri klorürün piperidin ile değiştiğine tekabül ediyordu ve ikincisi ise 8-metoksi parçasının eş zamanlı hidrolizine karşılık geliyordu. Reaksiyon karışımı diklorometan (6ml) ve su (6ml) arasında partisyone edildi ve fazlar hidrobromik cam tozu kullanılarak ayrıldı. Çözücü organik fazdan azot akışı altında yerleştirme ünitesinde uzaklaştırıldı ve bakiye 1:1 MeOH:DMSO (2ml) içinde çözündürüldü ve başlıkta adı geçen bileşiği beyaz renkli bir katı halinde (16.6mg) vermek üzere kütle yönlendirmeli oto-hazırlama yoluyla (Yöntem A) ayrıldı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.53$ dak.; $MH^+ = 389$

Ara madde 2-(sikloheksiloksi)-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-6-amin de renksiz bir katı şeklinde izole edildi (55.2mg).

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.80$ dak.; $MH^+ = 403$

Referans Orneği 26: 6-Amino-2-{[(1R)-1-metilbutil]amino}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



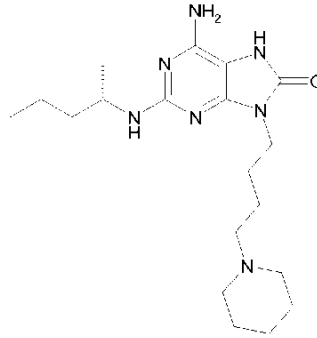
9-(4-Klorobutil)-N²-[(1R)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9H-purin-2,6-diamin ve piperidinden, Referans Orneği 25’e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.47$ dak.; $MH^+ = 376$

Ara madde 8-metoksi türevi N^2 -[(1R)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purine-2,6-diamine numunesi de izole edildi.

5 LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.76$ dak.; $MH^+ = 390$

Referans Orneği 27: 6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]amino}-9-[4-(1-piperidinil)butil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



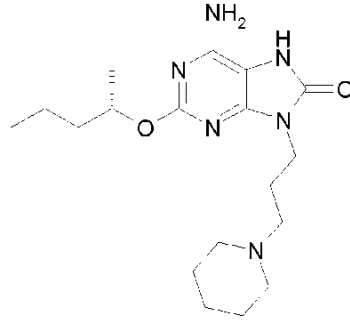
9-(4-klorobutil)- N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9H-purine-2,6-diamin ve piperidinden, Referans Orneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.47$ dak.; $MH^+ = 376$

Ara madde 8-metoksi türevi N^2 -[(1S)-1-metilbutil]-8-(metiloksi)-9-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purin-2,6-diamin numunesi de izole edilmiştir.

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.76$ dak.; $MH^+ = 390$

Örnek 5: 6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



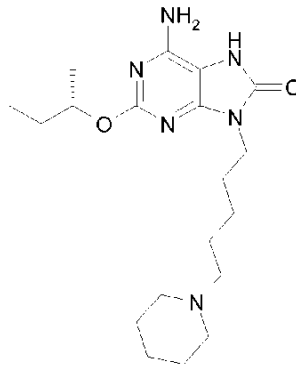
9-(3-Kloropropil)-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9H-purin-6-amin ve piperidinden, Referans Örneği 25'e benzer şekilde hazırlandı.

5 LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.52$ dak.; $\text{MH}^+ = 363$

Ara madde 8-metoksi türevi 2- {[(1 S)-1-metilbutil]oksi}-8-(metiloksi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-9H-purin-6-amin numunesi de izole edilmiştir.

LCMS (Sistem D): $t_{\text{RET}} = 2.87$ dak.; $\text{MH}^+ = 377$

10 Referans Örneği 28: 6-Amino-2- {[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on

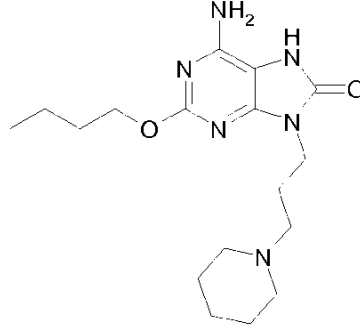


8-(metiloksi)-2- {[(1S)-1-metilpropil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-aminden, Referans Örneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

15

LCMS (Sistem D): $t_{RET} = 2.39$ dak.; $MH^+ = 377$

Referans Orneği 29: 6-Amino-2-(butiloksi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on



- 5 2-(Butiloksi)-8-(metiloksi)-9-[3-(1-piperidinil)propil]-9H-purin-6-aminden, Referans Orneği 1'e benzer şekilde hazırlandı.

LCMS (Sistem B): $t_{RET} = 1.23$ dak.; $MH^+ = 349$

Polimorfizm

- 10 X-ışını toz kırınımı (XRPD) ve ayrımsal taramalı kalorimetri (DSC) 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on üzerinde aşağıdaki yöntemlere uygun şekilde gerçekleştirildi.

XRPD

- 15 XRPD verileri, X'Celerator detektör ile donatılmış olan PANalytical X'Pert Pro toz kırınım ölçerde / difraktometrede edinildi. Edinim koşulları şu şekildeydi: ışın: Cu $K\alpha$, jeneratör gerilimi: 40 kV, jeneratör akımı: 45 mA, başlangıç açısı: $2.0^\circ 2\theta$, uç açısı: $40.0^\circ 2\theta$, basamak boyu: $0.0167^\circ 2\theta$. Her bir basamak için süre 31.750 s idi. Numune birkaç miligram numune Si plaka (sıfır geçmiş) üzerine monte edilerek hazırlandı, bu da ince bir toz tabakası ile sonuçlandı.
- 20

Karakteristik pik pozisyonları ve hesaplanan d-aralıkları Tablo 1’de özetlenmiştir. Bunlar, Highscore yazılım kullanılarak ham verilerden hesaplanmıştır. Pik pozisyonlarındaki deneysel hata yaklaşık olarak $\pm 0.1^\circ 2\theta$ şeklindedir. Bağlı pik yoğunlukları, tercih edilen oryantasyona bağlı olarak değişiklik gösterecektir.

Tablo 1

6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on’un katı haldeki şekli için karakteristik XRPD Pik Pozisyonları	
Şekil 1	
$2\theta^\circ$	d-aralığı / Å
5.0	17.6
10.0	8.8
12.7	7.0
13.5	6.5
13.8	6.4
16.6	5.3
18.9	4.7
20.0	4.4
22.2	4.0
23.3	3.8
24.2	3.7
26.1	3.4

6-Amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oksi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on’un örnek niteliğindeki bir XRPD difraktogramı, Şekil 1’de gösterilmektedir.

DSC

DSC termogramı, TA Instruments kalorimetre kullanılarak elde edildi. Numune alüminyum kap içine tartıldı, üstüne bir kapak yerleştirildi ve kap kapatılmaksızın hafifçe engellendi. Deney 10°C
5 dakika⁻¹ ısıtma hızı kullanılarak gerçekleştirildi.

6-Amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi }-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un örnek niteliğindeki bir DSC termogramı Şekil 2'de gösterilmektedir.

Biyolojik Veriler

10 Tarifnamenin bileşikleri, aşağıdaki tayinlere veya benzer tayinlere uygun şekilde in vitro biyolojik aktivite açısından test edilmiştir:

Kriyo-korumalı İnsan Periferal Kan Tek çekirdekli Hücreleri (PBMCler) kullanılarak İnterferon- α 'nın İndüksiyonu için Tayin

15 Bileşiklerin Hazırlanması

Bileşikler DMSO içinde çözündürüldü. DMSO ile seri halde 2 misli seyreltmeler hazırlandı ve 384 kuyucuklu saydam Greiner polipropilen plaklar içine 0.25 μ l dağıtıldı.

PBMClerin Hazırlanması

20 200 ml'ye kadar kan numuneleri, sağlıklı insan donörlerden elde edildi. 25 ml hacimli tam kan, Leucosep tüplerde 15 ml Ficoll gradyanları üzerine yayıldı ve 1000 g'de 20 dakika süreyle santrifüje edildi. Plazma / histopak ara yüzündeki banttaki hücreler dikkatle çıkartıldı ve iki kere PBS ile yıkandı (5 dakika süreyle 400 g'de

toplanmak üzere santrifüje edildi). Nihai pellet dondurma vasatı (%90 Isı ile inaktive edilmiş serum, %10 DMSO) içinde, yeniden 4×10^7 hücre/ml konsantrasyona süspanse edildi. Süspanse edilen hücreler, daha sonra hız kontrollü bir dondurucu kullanılarak kriyo-koruma altına alındı (donduruldu) ve 4 aya kadar -140°C 'de saklandı.

İnterferon- α için İnkübasyon ve Tayin

Tayinden hemen önce, kriyo-korumalı (dondurulmuş) PBMClerin flakonları, 37°C 'de bir su banyosu içinde hızla çözündürüldü. Hücrelerin tripan mavisi içindeki 1:10 seyreltmesi hazırlandı ve sayıldı. PBMCler daha sonra üreme vasatı [%10 inek fetüsü serumu (invitrogen), Penisilin + Streptovadin (Gibco kat. # 25030-024, 1:50), L-Glutamin 2 mM ve 1000 ünite/ml Rekombinant insan IFN-gama (Preprotech katalog #300-02) içeren RPMI 1640] içinde 1×10^6 hücre/ml yoğunluğa seyreltildi ve 50 μl /kuyucuk, 0.25/ μl DMSO veya 0.25/ μl DMSO içinde test bileşimini içeren 384 kuyucuklu saydam Greiner polipropilen plaklar içine dağıtıldı. Bileşiğin en üst nihai konsantrasyonu tipik bir şekilde 50 μM veya 5 μM idi (oldukça yüksek oranda aktif bileşiklere uyan eğrinin elde edilmesi için). Plaklar 24 saat süreyle, 37°C 'de, %5 CO_2 içinde inkübe edildi.

PBMC yüzer tabakaları içindeki IFN- α 'yı kantifiye etmek üzere çok izoformlu immün tayin kullanıldı. İnsan IFN- α 'ya (katalog numarası 31101, Stratech Scientific) karşı tavşan poliklonal antikoru, tayin tamponu (%10 inek fetüsü serumu içeren RPMI 1640, Invitrogen) içinde 1:10000 seyreltildi ve MSD (Meso-Scale Discovery) tek bir küçük spot 384 kuyucuklu GAR (keçi anti-tavşan

antikoru kaplı) plağın her bir kuyucuğuna 20 µl ilave edildi. Plak 1 saat süreyle oda sıcaklığında, şiddetli çalkalama ile inkübe edildi. PBS ile üç yıkamanın ardından, hücre yüzer tabakasının 20 µl'si, plağın her bir kuyucuğuna ilave edildi. Plak daha sonra 1 saat süreyle oda sıcaklığında şiddetli çalkalama ile inkübe edildi. IFN-α'ya bir çift monoklonal antikor (katalog numaraları 21100 ve 21112, Stratech Scientific) sülfo-TAG (MSD) ile işaretlendi, tayin tamponu içinde 1:1000 seyreltildi ve plağın her bir kuyucuğuna 20 µl ilave edildi. Plak ayrıca 1 saat süreyle oda sıcaklığında şiddetli çalkalama ile inkübe edildi. PBS ile üç yıkamanın ardından, 30 µl x2 T tamponu (MSD) her bir kuyucuğa ilave edildi ve plak, MSD Sector 6000 plak okuyucusunda okundu.

Veriler 1 uM resikimod (n = 16) ve DMSO (n = 16) dahili plak kontrollerine normalize edildi. pEC₅₀ değerleri, test bileşiklerinin iki misli seri seyreltmesinden, 11 noktadan, ActivityBase'de IRLS ile 4 parametrelili eğri uydurmasıyla türevlendirildi.

Sonuçlar

Referans Örnekleri 1 ila 30 ve Örnekler 1 ila 4, ortalama pEC₅₀ > 5.5 sahipti.

Taze İnsan Periferik Kan Tek çekirdekli Hücreleri (PBMCler) kullanılarak İnterferon-α ve TNF-α İndüksiyonu için Tayin

Bileşik Hazırlanması

Bileşikler DMSO içinde çözündürüldü ve 100x gereken konsantrasyon aralığını vermek üzere Biomek 2000 kullanılarak seri şekilde seyreltildi. 1 ul test bileşiği, Biomek FX kullanılarak 96

kuyucuklu kültür plaklarına aktarıldı. Her bir bileşik, her bir donör için ikili şekilde tayin edildi. Her bir plak standart olarak TLR7/8 agonisti resikimodun seyreltme serilerini içeriyordu ve Kolon 11, 200 μ M resikimodun 1 μ l'sini içeriyordu (2 μ M nihai konsantrasyon verir, resikimoda yaklaşık maksimal cevabı tanımlamak üzere kullanıldı).

PBMCLerin Hazırlanması

İki insan donörden kan numuneleri, sodyum heparin (10 U/ml) içinde toplandı. Tam kanın 25 ml hacimleri, 20 dakika süreyle 800 g'de santrifüje edilen leucosep tüplerde 15 ml Histopak üzerine yayıldı ve plazma / histopak ara yüzündeki banttaki hücreler dikkatle çıkartıldı. Toplanan hücreler 2500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüje edildi ve pellet 10 ml vasat (RPMI 1640 (Düşük endotoksin), %10 h/h inek fetüsü serumu (FCS, düşük endotoksin) 100 U/ml penisilin G, 100 μ g/ml streptomisin, 10 mM L-glutamin ve 1x esansiyel olmayan amino asitler ile takviye edilmiştir) içinde yeniden süspanse edildi. Hücrelerin 1:20 seyreltmesi, tripan mavisini kullanılarak hazırlandı ve hücreler hematositometre kullanılarak sayıldı. PBMCLer 2×10^6 /ml nihai konsantrasyon vermek üzere seyreltildi ve bu hücre süspansiyonunun 100 μ l'si, 1 μ l seyreltilmiş test bileşiği içeren kuyucuklara ilave edildi.

İnterferon- α ve TNF- α için İnkübasyon ve Tayin

Hücre preparatları, Biomek FX kullanılarak yüzer tabakanın bir numunesi uzaklaştırıldıktan sonra 24 saat süreyle (37°C, %95 hava, %5 CO₂) inkübe edildi ve MSD (Mesoscale Discovery) elektro-kimyasal lüminesans tayin platformu kullanılarak hem IFN- α hem de TNF- α için tayin edildi. IFN- α tayini yukarıda tarif edilene benzer

şekilde yapıldı. TNF- α tayini kit talimatlarına (Kat. No. K111 BHB) uygun şekilde gerçekleştirildi.

Serbestlenen sitokin 2 μ M resikimod kontrolünün (kolon 11) yüzdesi şeklinde ifade edildi. Bu yüzde, bileşik konsantrasyonuna karşı grafiğe işaretlendi ve cevap açısından pEC₅₀, lineer olmayan en az kareler eğri uydurma yoluyla tayin edildi. IFN- α cevapları için genellikle 4 parametrelili lojistik model seçildi. Açık maksimum cevabın elde edildiği TNF cevapları için (diğer bir deyişle, cevapta iyi tanımlanmış bir plato gözlemlendi), genel olarak 4 parametrelili model kullanıldı. Eğer eğrinin üstteki asimptotu iyi tanımlanmamışsa, bu durumda eğri uydurma genellikle %100'lik maksimal cevap (diğer bir deyişle, 2 μ M resikimoda cevaben) veya eğer bu resikimod cevabından daha yüksekse, test edilen en yüksek konsantrasyona cevap ile kısıtlandı. Bazı eğriler sitokinlerin biri veya her ikisi için çan şeklindeki cevabın aşağı eğimi üzerindeki sitokin verileri (diğer bir deyişle, maksimal cevabı veren yukarıdaki konsantrasyonlar) ekseriyetle pik cevabın hemen üzerindeki konsantrasyonun istisna tutulmasıyla genellikle eğri uydurmadan hariç bırakıldı. Eğri uydurma bu nedenle doz cevap eğrisinin çıkan eğimi üzerinde konsantre oldu.

Sonuçlar

Referans Örnekleri 5 ve 9, INF- α ve TNF- α 'nin indüklenmesi için sırasıyla >7.5 ve <5.5 şeklinde ortalama pEC₅₀ gösterdi. Referans Örnekleri 6, 7, 10 ila 12, 14 ve 18, INF- α ve TNF- α 'nin indüklenmesi için sırasıyla ≥ 8 ve <6 şeklinde ortalama pEC₅₀ gösterdi. Referans

Örnekleri 13 ve 15 ve Örnekler 1 ila 4, INF- α ve TNF- α 'nin indüklenmesi için sırasıyla ≥ 9 ve ≤ 6 şeklinde ortalama pEC₅₀ gösterdi.

Atopik Gönüllülerden Taze İnsan Periferik Kan Tek çekirdekli Hücreleri (PBMCLer) Kullanılan, Allerjen tarafından yönetilen Sitokin

5 Tayini

Atopik insan gönüllülerden türevlenen periferik kan tek çekirdekli hücrelerinin (PBMCLer), allerjen ve test bileşikleri ile eş kültürünü temel alan bir tayin geliştirildi. 5-6 gün kültürden sonra, hücre yüzer tabakaları bir dizi sitokin için tayin edildi.

10 Bileşik Hazırlanması

Bileşikler DMSO içinde çözündürüldü, sonra %0.04 DMSO varlığında, 4x gereken konsantrasyon aralığını vermek üzere üreme vasatı (RPMI 1640 vasatı, 100 U/ml penisilin G, 100 µg/ml streptomisin, 10 mM L-glutamin ile takviye edilmiştir) içinde seri
15 şekilde seyreltilti. Her bileşik tüm konsantrasyonlarda üçlü olarak miktar tayinine tabi tutuldu.

PBMCLerin Hazırlanması

Çayırotuna alerjik olduğu bilinen gönüllülerden temin edilen defibrinlenmiş insan kanı, 2500 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüje
20 edildi. Serumun üstteki tabakası toplandı ve 30 dakika süreyle 56°C'de ısı ile inaktive edildi (HI-otolog serum). Hücrelerin alttaki tabakası 50 ml PBS (+Ca +Mg) içinde yeniden süspanse edildi, 25 ml seyreltilmiş kan, 50 ml tüplerde 20 ml Lymphoprep üzerine yayıldı, sonra 2500 rpm'de 20 dakika süreyle oda sıcaklığında (RT) santrifüje
25 edildi. Serum / Lymphoprep ara yüzündeki banttaki hücreler dikkatle

5 çıkartıldı. Toplanan hücreler PBS ile yıkandı ve HI otolog serum ile üreme vasatında $4 \times 10^6/\text{ml}$ 'de yeniden süspanse edildi. PBMCler, toplam hacim olarak 200 μl olacak şekilde 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ çayırotu antijeninin (Alk Abello) ve uygun konsantrasyonlardaki test bileşiklerinin varlığında, dibi düz 96 kuyucuklu plaklar içinde 0.4x106 hücre / kuyucukta ekildi.

İnkübasyon ve Sitokin Tayini

10 Plaklar, 37°C'de %5 CO₂ içinde 6 güne kadar inkübe edildi. Her bir kuyucuktan hücre vasatı toplandı ve analizden önce -20°C'de saklandı. Yüzer tabakadaki sitokinler ve kemokinler, İnsan TH1/Th2 sitokinler için Meso Scale Discovery 10 spot plaklar kullanılarak teşhis edildi.

15 Yukarıdaki tayinde, üç alerjik donörden PBMCler ile ayrı araştırmalardan veriler, Örnek 3'ün, allerjen kontrole kıyasla 0.04 μM 'de gözlenen $\geq\%50$ azalma ile Th2 sitokinler IL-5 ve IL-13'ün doza cevap şeklinde üretimini düşürdüğünü göstermiştir.

Tarifnamenin Orneği 2 ve 3, aynı zamanda aşağıdaki modelde in vivo biyolojik aktivite açısından da test edilmiştir:

20 Farede intranazal dozlamayı takiben İnterferon- α 'nın İndüksiyonu için Tayin

25 Bileşikler tuzlu su içinde %0.2 Tween 80 içinde çözündürüldü ve intranazal olarak (burun delikleri arasında toplam olarak 5 μl) dişi BALB/c farelere (n=6) genel anestezi altında tatbik edildi. Hayvanlar dozlamadan 2 saat sonra öldürüldü ve terminal kan numunesi alındı ve interferon- α serum düzeyleri ELISA tayini kullanılarak ölçüldü.

Bu modelde, Örnek 2 İnterferon- α için 20326 pg/ml ortalama serum düzeyleri gösterdi ve Örnek 3 ise İnterferon- α için 21029 pg/ml ortalama serum düzeyleri gösterdi. Taşıyıcı ile muamele edilen kontrollerde hiç interferon- α gözlenmedi.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

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

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- US 2006045885 A1, Wille-Reece U. [0011]
- WO 2008114008 A [0014]
- WO 2007142755 A [0015]
- WO 2005044354 A [0147]
- WO 2007138084 A [0148]
- GB 0723418 A [0148]
- WO 9421229 A [0153]
- WO 9834596 A [0153]
- WO 2004037818 A1 [0163]
- WO 2004037818 A [0163]
- WO 2006045613 A [0163]
- WO 2006018725 A [0163]
- WO 2004074270 A [0163]
- WO 2003095441 A [0163]
- US 20050176701 A [0163]
- WO 2006020082 A [0163]
- WO 2005080388 A [0163]
- WO 2004064925 A [0163]
- WO 2004065367 A [0163]
- WO 2003007945 A [0163]
- WO 0204425 A [0163]
- WO 2005014543 A [0163]
- WO 2003000254 A [0163]
- EP 1065213 A [0163]
- WO 0147883 A [0163]
- WO 2002057287 A [0163]
- WO 2002057245 A [0163]
- WO 0274769 A [0163]
- WO 2004054974 A [0163]
- WO 2004055012 A [0163]
- WO 2004055010 A [0163]
- WO 2004055016 A [0163]
- WO 2004055011 A [0163]
- WO 2004054581 A [0163]
- WO 2005105761 A [0163]
- WO 2003085375 A [0163]
- WO 2006122011 A [0163]

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **AKIRA S. et al.** Nat. Immunol., 2001, vol. 2, 675-680 [0004]
- **DIEBOLD S.S. et al.** Science, 2004, vol. 303, 1529-1531 [0005]
- **LUND J. M. et al.** PNAS, 2004, vol. 101, 5598-5603 [0005]
- **LIU Y-J.** Annu. Rev. Immunol., 2005, vol. 23, 275-306 [0005]
- **FILI L. et al.** J. All. Clin. Immunol., 2002, vol. 10 (10), 32-7 [0010]
- **ADAMS S. et al.** J. Immunol., 2008, vol. 181, 776-84 [0011]
- **JOHNSTON D. et al.** Vaccine, 2006, vol. 24, 1958-65 [0011]
- **FRANSEN F. et al.** Infect. Immun., 2007, vol. 75, 5939-46 [0011]
- **MA R. et al.** Biochem. Biophys. Res.

2006, vol. 118, 511-517 [0006]

• **MOISAN J. et al.** Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006, vol. 290, L987-995 [0006] [0010]

• **TAO et al.** Chin. Med. J., 2006, vol. 119, 640-648 [0006]

• **ISAACS ; LINDEMANN.** J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci., 1957, vol. 147, 258-267 [0008]

• **DUDLEY T et al.** Gut., 2006, vol. 55 (9), 1362-3 [0009]

• **KRIEG.** Curr. Oncol. Rep., 2004, vol. 6 (2), 88-95 [0010]

• **RAKOFF-NAHOUM S.** Cell., 2004, vol. 118 (2), 229-41 [0010]

Commun., 2007, vol. 361, 537-42 [0011]

• **WILLE-REECE U. et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, vol. 102, 15190-4 [0011]

• **TAKEDA K. et al.** Annu. Rev. Immunol., 2003, vol. 21, 335-76 [0014]

• **BERGE et al.** J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66, 1-19 [0113]

• **J. MARCH.** Advanced Organic Chemistry. Wiley-Blackwell, 2007 [0207]

• Comprehensive Organic Synthesis. PergamonPress, 1991 [0207]

• **T. W. GREENE.** Protective Groups in Organic Synthesis. J. Wiley and Sons, 2006 [0208]

• Tetrahedron Letters, 2006, vol. 47 (27), 4741 [0308]

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1

A = 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-

5 7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un XRPD difraktogramı

B = Yoğunluk (sayım)

C = Teta

ŞEKİL 2

10 D = 6-amino-2- {[(1S)-1-metilbutil]oksi } -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-
7,9-dihidro-8H-purin-8-on'un DSC termogramı

E = ısı akışı (W/g)

F = Ekzo Aşağı

G = Sıcaklık (°)

15 H = Universal V4.2E TA Instruments

I = Endoterm

J = Başlangıç sıcaklığı

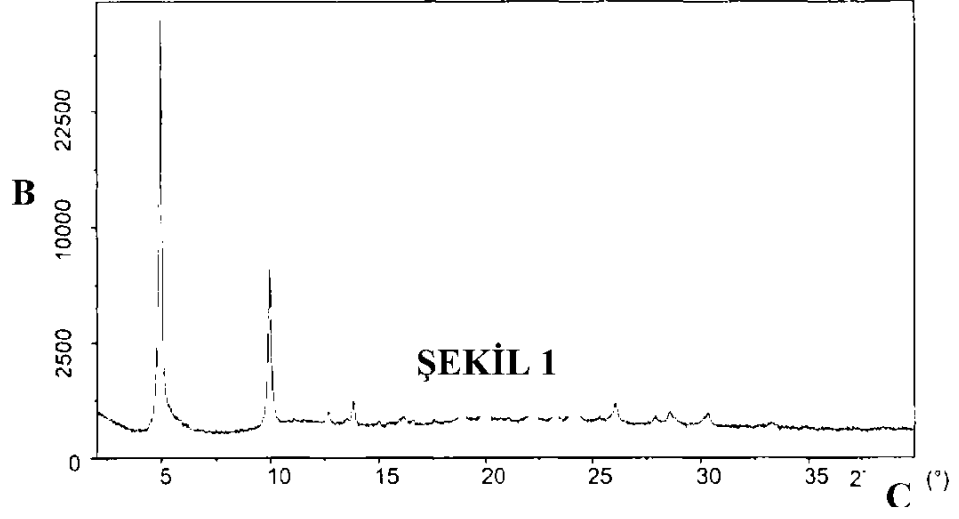
K = Entalpi

20

25

ŞEKİL 1

A



ŞEKİL 2

D

