

ÖZET

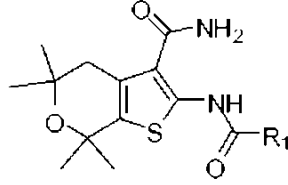
CFTR MODÜLATÖRLERİ OLARAK TIENO[2,3-C]PIRANLAR

- 5 Mevcut buluş, Formül (I)'e göre bileşikler açığamaktadır burada R^1 burada belirlenen şekildedir. Mevcut buluş; bileşikler ve kistik fibrozisin tedavisinde bunları kullanma, bunları üretim yöntemleri, bunu içeren farmasötik bileşimler ve buluşun bir bileşiğinin uygulanmasıyla kistik fibrozisin tedavi yöntemleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül (I)'e göre bir bileşik olup:

5



I

burada

R¹ aşağıdakilerdir

10

- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, C₃₋₇ mono veya spiro siklik sikloalkil,
- bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli mono veya spiro siklik heterosikloalkil,
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, C₆₋₁₀ monosiklik veya bisiklik aril,
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril, veya
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R⁴ grubu ile ikame edilen C₁₋₆ alkil,

15

20

her bir R² aşağıdakilerden seçilmektedir

25

- halo,
- OH,
- CN,
- OC(=O)C₁₋₄ alkil,
- C(=O)-C₁₋₄ alkoksi,
- okso,

30

- C₁₋₄ alkil (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edilen), ve
- C₁₋₄ alkoksi (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edilen),

5

her bir R³ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alkil (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen),
- C₁₋₄ alkoksi (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen),
- C₂₋₄ alkenil (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen),
- C₃₋₇ sikloalkil,
- N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil,
- N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenil,
- N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril, ve
- -NHSO₂-C₁₋₄ alkil;

10

15

20

25

her bir R⁴ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- C₃₋₇ monosiklik sikloalkil,
- -CN, ve
- C₁₋₄ alkoksi (isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edilen),

30

35

her bir R^{5a}, R^{5b}, ve R^{5c} bağlanarak aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -OP(=O)₂OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, ve
- C₁₋₄ alkoksi; ve

her bir R^{6a}, veya R^{6b} bağmsız olarak H, ve C₁₋₄ alkilden seçilmektedir;

veya bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, veya bir solvat veya bunun bir solvatı bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

2. R¹'in, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen mono veya spirosiklik C₃₋₇ sikloalkil olduğu, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

3. R¹'in, siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksil olduğu, bunlardan her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edildiği, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

4. R²'nin; -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃, veya -CH₂CH₂N(CH₃)₂ olduğu, İstem 1, 2 veya 3'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

5. R¹'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, fenil olduğu, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

6. R¹'in; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinil olduğu, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

7. R¹'in; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinil olduğu, bunlardan her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edildiği, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul

edilebilir tuzu.

8. R^{3'}ün; F, Cl, OH, veya CN olduğu, İstem 1, 5 veya 7'ye göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

5

9. R^{3'}ün; -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂ olduğu, bunlardan her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, İstem 1, 5 veya 7'ye göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

10

10. R^{5b'}nin; F, Cl, O H, - OP (=O)₂OH, CN, veya -OCH₃ olduğu, İstem 9'a göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

15

11. R^{1'}in; -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-CH₃, veya -C(CH₃)H-CH(CH₃)₂ olduğu, bunlardan her birinin bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R⁴ ile ikame edildiği, İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

20

12. R^{4'}ün; F, Cl, OH, veya CN olduğu, İstem 11'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu.

13. İstem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, aşağıdakilerden seçilmektedir:

25

2-(2-florobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-karboksamit,

2-(2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

30

2-(1-hidroksisiklopropankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(triflorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

35

2-(2-hidroksi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

- 2-(4-floro-2-(triflorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,
- 2-(2,4-diflorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 5 2-(1-(hidroksimetil)siklopropankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,
- 2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 10 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- metil 1-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)siklopropan-karboksilat,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-siklopropil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-izopropil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(triflorometil)-1H-pirazol-3-karboksamit,
- 5-tert-bütill-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamit,
- 25 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-floronikotinamit,
- 2-(4-floro-2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 30 2-(2-hidroksipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3-karboksamit,
- 35 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-6-

floropikolinamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-1H-
 pirazol-3 -karboksamit,
 2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 5 c]piran-3-karboksamit,
 2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsülfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 10 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-
 oksopirolidin-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [4,3 -c]piridin-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-
 15 tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-karboksamit,
 4-bromo-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-
 pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-
 metil-1H-pirazol-3-karboksamit,
 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-
 pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-
 etil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-
 25 dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-karboksamit,
 2-(2-hidroksi-3,3-dimetilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 2-(2-hidroksi-3-metilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 30 2-(1-(hidroksimetil)siklobütankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno
 [2,3-c]piran-3 -karboksamit,
 4-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-
 ilkarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il asetat,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-
 35 (metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit,

Cis-2-[[2-florosiklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 Enantiyomer 1,
 Cis-2-[[2-florosiklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 5 c]piran-3-karboksamit, Enantiyomer 2,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-
 4-il)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 2-[(2-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 10 2-[(3,3-diflorosiklobütanarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-[(2,2-diflorosiklopropankarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-
 15 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-
 (metoksimetil)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit, Enantiyomer 1,
 20 2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit, Enantiyomer 2,
 2-(2-hidroksibütanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 5-Etoksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-
 tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
 25 5-(2-Metoksi-etoksi)-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-
 dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
 2-[(3-hidroksi-3-metil-bütanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifloro-2-(hidroksimetil)propanoil]amino]-4H-tiyeno[2,3-
 30 c]piran-3 -karboksamit,
 2-(3-hidroksibütanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[1-(1-hidroksietil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 2-[(2-siklopropil-2-hidroksi-asetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 35 karboksamit,

5-(1-Hidroksi-etil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
 2-(3-Karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)-siklopropankarboksilik asit etil ester,
 5 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoksipropil-enil]-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroksi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoksipropil)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 10 2-[(2-hidroksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(3-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(3-siklopropil-3-hidroksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 15 5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifloro-3-hidroksi-bütanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(3-hidroksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoksietil)-1H-pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-siyano-1H-pirazol-3-karboksamit,
 25 2-[[2-(hidroksimetil)-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroksietil)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 30 2-[[[(2S)-2-hidroksi-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[[(2R)-2-hidroksi-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[1-[1-hidroksietil]siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 35

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroksimetil)-l-metilpirazol-3 -karboksamit,
 2-[(2-hidroksi-2,3,3-trimetil-bütanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 5 2-[[2-(hidroksimetil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[[(1S,2S)-2-(hidroksimetil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,
 2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,
 10 2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[2-(hidroksimetil)bütanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 15 2-[[[(1R,3R)-3-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit,
 2-[[1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 20 [5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-l-il]metil dihidrojen fosfat,
 [3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat,
 25 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioksin-5-il)-1H-pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioksan-2-il)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1,
 30 2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2,
 2-[[[(2S)-3-siklopropil-2-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, 2-[[[(1R)-1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-
 35 siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoksietoksi)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-izopropoksietoksi)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 5 [3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat,
 [5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1,3-
 10 dihidroimidazol-4-karboksamit, N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoksimetil)-1H-pirazol-3 -karboksamit,
 2-[(2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 N -(3-karbamoil-5,5,7,7 -tetrametil-4 H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidine-2-
 15 karboksamit,
 (2R)-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidine-2-karboksamit,
 2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1,
 20 2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 1,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 2,
 25 2-[[2-(diflorometoksi)benzoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(diflorometil)pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(diflorometil)pirazol-3-karboksamit,
 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-1-(diflorometil)pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-(diflorometil)-1-metilpirazol-4-karboksamit,
 35

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(diflorometil)-1-
 metilpirazol-4-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-
 karboksamit,
 5 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-
 trifloroetil)pirazol-3-karboksamit,
 2-[[3-(diflorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 10 karboksamit,
 2-[[2-(diflorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-[(3,3-difloro-1-metil-siklobütankarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oksazol-4-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difloroetil)pirazol-
 3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)tiyazol-4-
 20 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-4-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-4-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)-1H-
 imidazol-4-karboksamit,
 25 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4 H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiyazol-2-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oksazol-5-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)izoksazol-5-karboksamit,
 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-5-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oksazol-5-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-5-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-l-metil-5-(triflorometil)
 35 pirazol-4-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-karboksamit,
 6-bütil-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1H-
 piridin-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-izoksazol-4-
 5 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirol-2-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-
 10 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-okso-
 pirido[1,2-a]pirimidine-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-
 [1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamit,
 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-izoksazol-4-
 karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloksetan-3-karbonil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-
 20 kuinazolin-5-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-
 c] [1,2,4]triazin-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-
 kuinazolin-7-karboksamit,
 25 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-
 trifloroetil)pirazol-3-karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(2S)-3,3,3-trifloro-2-hidroksi-2-metil-propanoil]amino]-4H-
 tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(2S)-2-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 30 karboksamit,
 2-[(4-hidroksitetrahidropiran-4-karbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 2-[(2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 35 2-[(2-hidroksi-3-metoksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-

5 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-3-karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 5 karboksamit,
 2-[(2-etoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(2-metoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[2-(2-metoksietoksi)asetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 10 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-[(2-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 15 karboksamit,
 2-[[2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1,
 2-[[2-(2S)-2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-
 tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2,
 20 5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifloro-2-hidroksi-propanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 6-Okso-1,6-dihidro-piridazin-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-
 dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit, ve
 2-(1,4-dioksan-2-karboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-
 25 3-karboksamit.

14.İstemler 1 ila 13'ten herhangi birine göre bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve
 bir bileşiğin bir farmasötik olarak etkili miktarı içeren bir farmasötik bileşim.

30 **15.**İlaçta kullanıma yönelik olarak, İstemler 1 ila 13'ten göre herhangi birine göre, bir bileşik
 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya istem 14'e göre bir farmasötik
 bileşim.

35 **16.**Kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik olarak, istemler 1 ila 13'ten herhangi birine
 göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya istem 14'e göre

bir farmasötik bileşim.

- 5 **17.** Kronik obstrüktif pulmoner hastalığı (COPD), kuru göz hastalığı ve Sjogren Sendromundan seçilen hastalar tedavisinde kullanıma yönelik, İstemler 1 ila 13'ten herhangi birine göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya İstem 14'e göre bir farmasötik bileşim.

TARİFNAME

CFTR MODÜLATÖRLERİ OLARAK TIENO[2,3-C]PİRANLAR

5 İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 8 Ağustos 2013'te dosyalandığı EP13179671.6 Numaralı Avrupa Patent Başvurusuna; ve 10 Ekim 2013'te dosyalandığı GB1317935.3 Numaralı Birleşik Krallık Başvurusuna rüçhan talep etmektedir.

10

TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, kistik fibrozis Transmembran İletkenli düzenleyicinin (CFTR) modülatörleri olan bileşikler ve kistik fibrozisin tedavisinde bunların kullanımı ile ilgilidir. Mevcut buluş aynı zamanda, buluşa ait bir bileşiğe yönelik yöntemler, buluşa ait bir bileşiği içeren farmasötik bileşimler ve kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik buluşun bir bileşiğini sağlamaktadır.

ÖNCEKİ TEKNİK

20

ABC taşıyıcılar, bunların spesifik etkinliklerine yönelik hücresel adenosin trifosfat (ATP) bağlayan ve kullanan çok çeşitli farmakolojik maddelerin (örneğin, ilaçlar, ksenobiotikler, anyonlar, vb...) taşınmasını düzenleyen homolog membran taşıyıcı proteinlerin bir ailesidir. Bu taşıyıcılardan bazıları, çoklu ilaca dirençli proteinler (MDR1-P glikoprotein veya çoklu ilaca dirençli protein, MRP 1 gibi) olarak etki eden, kemoterapik maddelere karşı kötü huylu kanser hücrelerini savunduğu bulunmuştur. Şimdiye dek, sekans kimliklerine ve fonksiyonlarına dayanarak 7 aileye gruplandırılan, 48 ABC taşıyıcılar saptanmıştır.

ABC taşıyıcılar, vücudun içinde çeşitli önemli fizyolojik rolleri düzenleyerek zararlı çevresel bileşiklere karşı koruma sağlamaktadır ve bu yüzden, ABC taşıyıcı etkinliğinin faydalı olabileceği taşıyıcı bozuklukları da doğru hücre ilacını taşıması ve diğer hastalıklarla ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik önemli potansiyel ilaç hedefleri sunmaktadır.

cAMP/ATP-aracılı anyon kanal, CFTR, membran boyunca anyon akımı, bunun yanı sıra diğer iyon kanalları ve proteinlerinin etkinliğini düzenlediği, emici ve salgı epitelyum

hücrelerini içere, çeşitli hücre tiplerinde ekspresye edilen, yaygın olarak hastalıklarla ilişkili ABC taşıyıcı ailesinin bir üyesidir. Epitelyum hücrelerde CFTR'nin etkinliği, solunum ve sindirim dokusunu içeren, vücut boyunca elektrolit taşınmasını sürdürülmesi için çok önemlidir. (Quinton, 1990)

5

Gen kodlayan CFTR, saptanmıştır ve sekanslanmıştır (Kerem ve ark., 1989). CFTR, her birinin altı transmembran helislerin, ve bir nükleotit bağlama bölgesi içerdiği, transmembran bölgelerin bir serisi tekrarından oluşan bir protein kodlayan yaklaşık 1480 amino asit içermektedir. Bir çift transmembran bölgesi, kanal etkinliğini ve hücresel trafiği düzenleyen birçok fosforilasyon alanına sahip bir büyük, polar düzenleyici (R)-alanı ile bağlanmaktadır

10

Kistik fibroze, CFTR'de mutasyonlar indükleyen bu gende bir bozukluk yol açmaktadır. Kistik fibrozis, insanlarda en yaygın ölümcül genetik hastalıktır ve beyaz ırktan bireylerin ~%0.04'ünü etkilemektedir (Bobadilla ve ark., 2002), örneğin, Amerika Birleşik Devletlerinde, yaklaşık her 2,500 bebekten biri etkilenmektedir ve 10 milyona kadar insan belirgin hastalık etkileri göstermeden bozuk geninin bir tek kopyasını taşımaktadır. Dahası geninin bir tek kopyasını taşıyan sujeler, koleraya ve ishalden kaynaklanan su kaybına artmış direnç sergilemektedir. Bu etki, nüfustaki CF geninin nispeten yüksek sıklığına bağlı olarak olabilir.

15

Aksine, CF ilişkili genin iki kopyasına sahip olan bireyler, kronik akciğer enfeksiyonları içeren, CF'nin sakat bırakıcı veya ölümcül etkilerinden muzdardırlar.

20

Kistik fibrozis hastalarında, epitelyum solunum epitelyal CFTR, akciğer ve diğer dokularda epitelyal hücrelere klorür ve bikarbonat geçirgenliği verememektedir, böylelikle azaltılmış apikal anyon salgısına ve iyon ve akışkan taşınmasını bozulmalarına yol açmaktadır. Anyon taşınmadaki bu azalma, sonuç olarak CF hastalarında ölüme yol açan mikrobiyal enfeksiyonları tetikleyen akciğerde artan mukus ve patojenik madde birikimine yol açmaktadır

25

Solunum sistemi hastalığının ötesinde, CF hastaları aynı zamanda, tedavi edilmezse ölüme sonuçlanan gastrointestinal sorunlar ve pankreas yetmezliğinden muzdarırlar. Ayrıca, kistik fibroze sahip kadın sujeler, azalmış doğurganlıktan muzdarırlar, buna sahip erkekler kısır

30

Mutasyonlara yol açan çeşitli hastalıklar, CF kromozomlarındaki CFTR geninin sekans analizi aracılığıyla saptanmıştır (Kerem ve ark., 1989). En yaygın CF mutasyonu (CF hastalarında

35

~%90'ında en az bir 1 allelde mevcut) ve kistik fibrozis durumları yaklaşık olarak %70'inde oluşan, $\Delta F508$ -CFTR, fenilalanin 508'in tek bir amino asit delesyonunu barındırmaktadır. Bu delesyon, proteinin doğru bir şekilde katlanması önlemektedir, buna karşın bu protein, endoplazmik retikulumdan (ER) çıkmamaktadır ve plazma membranında taşınmaktadır ve sonrasında hiçbir şekilde parçalanmaktadır. Sonuç olarak, membranda bulunan kanalların sayısı, yaban tip CFTR ekspresye eden hücrelerin sayısından çok daha azdır. Bozulmuş trafiğe ek olarak, mutasyon bozuk kanal kapama ile sonuçlanmaktadır. Aslında, $\Delta F508$ -CFTR'nin, bir cAMP-aktif klorür kanal olarak işlev görebildiği düşük sıcaklık (27°C) kurturma ile hücre plazma membranına ulaşmasına izin verilse bile, bunun etkinliği, WT-CFTR'ye kıyasla önemli ölçüde düşmektedir (Pasyk ve Foskett, 1995).

Daha düşük etki alanına sahip diğer mutasyonlar aynı zamanda, kanal düzenlemesini veya kanal iletkenliğini değiştirdiği saptanmıştır. Kanal düzenleme mutantları durumunda, mutasyona uğramış protein, plazma membranına düzgün bir şekilde taşınmaktadır ve yeri belirlenmektedir fakat ya aktive edilememektedir ya da bir klorür kanal olarak işlev görememektedir (örn., nükleotit bağlama bölgelerinin içinde bulunan yanlış anlam mutasyonları). Bu mutasyonların örnekleri G551D, G178R, G1349D'dir. Klorür iletkenliğini etkileyen mutasyonlar, hücre membranına doğru bir şekilde taşınan fakat azaltılmış klorür akışını üreten (örn., nükleotit kateden bölgelerinin içinde bulunan yanlış anlam mutasyonları) bir CFTR proteinine sahiptir, bu mutasyonların örnekleri R117H, R334W'dir.

Kistik fibrozise ek olarak, CFTR etkinlik modülasyonu, örneğin, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD), kuru göz hastalığı ve Sjogren Sendromu gibi, CFTR'de mutasyonların doğrudan yol açmadığı diğer hastalıklar için faydalı olabilmektedir.

COPD, mukus aşırı salgı, bronşiyolit ve amfizemden dolayı olan, bir ilerleyici ve nonreverzibl hava akım kısıtlaması ile karakterize edilmektedir. Mukus aşırı salgı ve COPD'de yaygın olan bozuk mukosilyer klerens bir potansiyel tedavisi, mutant veya yaban tip CFTR'nin aktivatörleri kullanılmasıyla bağlanabilmektedir. Özellikle, CFTR boyunca anyon salgı artışı, mukusu hidratlaması ve perisilier akışkan viskozitesini optimize etmesi için hava akım yüzey viskozitesini akışkan taşımasını kolaylaştırabilmektedir. Sonuçta oluşan artmış mukosilyer klerens, COPD ile ilişkilendirilen semptomların azaltılmasına yardımcı edebilmektedir.

Kuru göz hastalığı, göz yaşı üretiminde bir düşüş ve anormal göz yaşı lipid, protein ve musin profilleri ile karakterize edilmektedir. Birçok etmen kuru göz hastalığına yol açabilmektedir,

- bunlardan bazıları yaş, arterit, Lasik göz tedavisi, kimyasal/termal yanıklar, ilaç tedavileri, alerjiler, ve kistik fibrozis ve Sjogrens sendromu gibi hastalıklar içermektedir. CFTR aracılığıyla artan anyon salgısı korneal endotelyal hücrelerden ve gözü çevreleyen salgı bezlerinden akışkan taşınmasını artırmaktadır ve sonunda korneal hidrasyonu artırmaktadır.
- 5 böylelikle kuru göz ile ilişkilendirilen semptomların hafifletilmesine yardımcı etmektedir. Sjogrens sendromu, bağışıklık sisteminin, göz, ağzı cilt, solunum dokusu, karaciğer, vajina ve bağışıklık içeren, vücut boyunca nem-üreten bezlere zarar verdiği bir otoimmün hastalıktır. Bunu takip eden semptomlar, kuru göz, ağzı ve vajina bunun yanı sıra akciğer hastalıkları içermektedir. Sjogrens sendromu ayrıca, romatizmal arterit, sistemik lupus,
- 10 sistemik skleroz ve polimiyozit/dermatomiyozit ile ilişkilendirilmektedir. Hastalığın sebebinin, bu yüzden tedavi seçeneklerinin sınırlandığı bozuk protein trafiği olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, CFTR etkinliğinin modülasyonu, çeşitli organların hidratlanmasına yardımcı etmektedir ve ilişkili semptomların hafifletilmesine yardımcı etmektedir.
- 15 CF'ye ek olarak, $\Delta F508$ -CFTR tarafından indüklenen bozuk protein trafiğinin, çok çeşitli diğer hastalıklarla, özellikle, endoplazmik retikulum (ER) bozuk işlevinin ya CFTR proteinin hücreden çıkmasını önleyebildiği ve/veya yanlış katlanmış proteinin parçalandığı hastalıkların altında yatan sebep olduğu gösterilmiştir (Morello ve ark., 2000; Shastri, 2003; Zhang ve ark., 2012).
- 20 Çok sayıda genetik hastalığın; glikanosis CGD tip 1, kalıtsal amfizem (α -1-antitripsin (PiZ değişken)), konjenital hipertiroidizm, cam kemik hastalığı (Tip I, II, veya IV prokolajen), kalıtsal hipofibrinojenemi (fibrinojen), ACT eksikliği (α -1-antikimotripsin), diabetes insipidus (DI), nöropfizer DI (vasopressin hormon V_2 -reseptör), neprojenik DI (akuaporin II), Charcot-
- 25 Marie Tooth sendromu (periferik miyelin protein 22), Perlizaeus-Merzbacher hastalığı, Alzheimer hastalığı (APP ve presenilinler), Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, progresif supranükleer palsy, Pick hastalığı gibi nörolojik dejeneratif hastalıklar; spinocerebellar ataksi tip I, spinal ve bulber kaslar atrofi, dentatorubal pallidum-ülsian ve miyotonik distrofi gibi birçok poliglutamin nörolojik hastalıklar, bunun yanı sıra kalıtsal
- 30 Creutzfeldt-Jakob hastalığı (prion protein prosesi bozukluğu), Fabry hastalığı (lizozomal α -galaktosidaz A), Straussler-Scheinker sendromu, kronik obstrüktif pulmoner hastalık (COPD), kuru göz hastalığı ve Sjogren Sendromu gibi sponjiform ensefalopatisiler gibi CF'de CFTR ile gözlemlenen bozukluğa eşdeğer olan bir bozuk ER prosesi ile ilişkilidir.
- 35 CFTR'nin etkinliğinin yukarı düzenlemesine ek olarak, CFTR modülatörleri tarafından anyon

salgı azaltma, epitelial su taşıması önemli ölçüde salgı uyarıcı ile aktive edilmiş klorür taşıması sonucunda artmış, salgı diyarelerinin tedavisine yönelik olarak faydalı olabilmektedir. Mekanizma, cAMP'nin yükselmesini ve CFTR'nin uyarılmasını içermektedir.

- 5 Sebebin ne olduğuna bakılmaksızın, aşırı klorür taşıması tüm diyarelerde görülmektedir ve su kaybı, asidoz ve bozuk büyüme ve ölümle sonuçlanmaktadır. Akut ve kronik diyareler, dünya çapında bir ana medikal sorun olarak kalmaktadır ve 5 yaşından daha küçük çocuklara ölüme yol açan (5,000,000 ölüm/yıl), bir önemli etmendir. Ayrıca, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve/veya edinilmiş immün yetmezlik sendromuna (AIDS) sahip hastalarda, diyare tehlikeli bir durumdur.

WO 2012/154888 numaralı patent dokümanı, proteostasisde bir işlev bozukluğu ile ilişkilendirilen bir durumun tedavisinde kullanıma yönelik tetrahidrotieno[2,3-c]piran türevlerini açıklamaktadır burada durum kistik fibrozisdir.

15

Bu doğrultuda, CFTR'yi modüle edebilen yeni bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, mevcut buluş, kistik fibrozisin tedavisine yönelik CFTR modülatörleri olarak etki edebilen bileşikler açıklamaktadır. Mevcut buluş aynı zamanda, bu bileşiklerin üretimine yönelik yöntemler, bu bileşikler içeren farmasötik bileşimler ve buluşa ait bileşiklerin uygulanmasıyla kistik fibrozisin tedavisine yönelik yöntemler sağlamaktadır.

20

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

- Şekil 1: test bileşiğinin çeşitli konsantrasyonlarında (50, 100, ve 200 nM) buluşun bir bileşiğine ve karşılaştırılabilir bileşiğe yönelik TECC tahlilinde ölçülen mevcut artış göstermektedir.

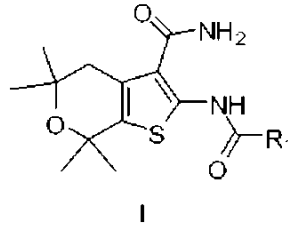
25

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

- 30 Mevcut buluş, yeni bileşiklerin saptanması ve bunların CFTR modülatörleri olarak etki etme yeteneklerine ve bunların kistik fibrozisin tedavisine yönelik olarak kullanılabilmesine dayanmaktadır. Mevcut buluş aynı zamanda, bu bileşiklerin üretimine yönelik yöntemler, bu bileşikler ve kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik buluşun bir bileşiğini içeren farmasötik bileşimler sağlamaktadır.

35

Bu doğrultuda, buluşun bir birinci yönünde, bir Formül (I)'e sahip olan buluşun bileşikleri sağlanmaktadır



burada

5

R¹ aşağıdakilerdir

- isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkil,
- 10 - bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkil,
- isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, C₆₋₁₀ monosiklik veya bisiklik aril,
- 15 - bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşmış bisiklik heteroaril, veya
- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R⁴ grubu ile isteğe bağlı olarak ikame edilen C₁₋₆ alkil,

20

her bir R² aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- 25 - -CN,
- -OC(=O)C₁₋₄ alkil.
- -C(=O)-C₁₋₄ alkoksi,
- okso,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlı olarak ikame
- 30 edilen), ve

- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

her bir R³ aşağıdakilerden seçilmektedir

5

- halo,
- -OH,
- -CN,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

10

- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
- C₂₋₄ alkenil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

15

- C₃₋₇ monosiklik sikloalkil,
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil,
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenil,

20

- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşmış bisiklik heteroaril, ve
- -NHSO₂-C₁₋₄ alkil;

her bir R⁴ aşağıdakilerden seçilmektedir

25

- halo,
- OH,
- C₃₋₇ monosiklik sikloalkil,
- -CN, ve

30

- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

her bir R^{5a}, R^{5b}, ve R^{5c} bağmsız olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

35

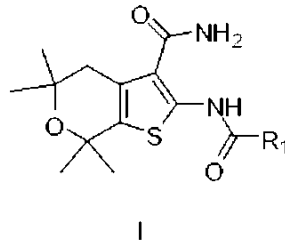
- halo,

- OH,
- -OP(=O)₂OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, ve
- C₁₋₄ alkoksi; ve

5

her bir R^{6a}, veya R^{6b} bağmsız olarak H, ve C₁₋₄ alkilden seçilmektedir.

Buluşun başka bir birinci yönünde, bir Formül (I)'e sahip olan buluşun bileşikleri
10 sağlanmaktadır



burada

15 R¹ aşağıdakilerdir

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₃₋₇ sikloalkil,
- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil,
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, C₆₋₁₀ mono veya bisiklik aril,
- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril, veya
- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R⁴ grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₁₋₆ alkil,

her bir R² aşağıdakilerden seçilmektedir

30

- halo,

- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C₁₋₄ alkil,
- -C(=O)-C₁₋₄ alkoksi,
- 5 - okso,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsz olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağl olarak ikame edilen), ve
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsz olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağl olarak ikame edilen),

10

her bir R³ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH,
- 15 - -CN,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsz olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağl olarak ikame edilen),
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsz olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağl olarak ikame edilen),
- 20 - C₃₋₇ sikloalkil,
- N, O, ve S'den bağmsz olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril, ve
- -NHSO₂-C₁₋₄ alkil;

25

her bir R⁴ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -CN, ve
- 30 - C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsz olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağl olarak ikame edilen),

her bir R^{5a}, R^{5b}, ve R^{5c} bağmsz olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

35

- halo,

- OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, ve
- C₁₋₄ alkoksi; ve

5

her bir R^{6a}, veya R^{6b} bağımsız olarak H, ve C₁₋₄ alkilden seçilmektedir.

Buluşun özel bir yönünde, buluşun bileşikler, kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik olarak sağlanmaktadır. Buluşun özel bir yönünde, buluşun bileşikler, sınıflar I, II, III, IV, ve/veya VI mutasyonları yoluyla açığıkistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik olarak sağlanmaktadır.

Alternatif bir yapılandırılmada, buluşun bileşikler, bir güçlendirici etkinliğe sahiptir.

15 Buluşun başka bir yönünde, buluşun bileşikler, düşük ilaç-ilac etkileşimi potansiyeli ile sonuçlanabilen ve bu doğrultuda birçok terapi altındaki hastalar için avantajlı olabilen CYP enzimleri üzerinde düşük etkinlik sergilemektedir.

20 Başka bir yönde, mevcut buluş, buluşun bir bileşimini içeren farmasötik bileşimler, ve bir farmasötik taşıyıcı, yardımcı madde veya seyreltici sağlamaktadır. Özel bir yönde, farmasötik bileşim ek olarak ayrıca, buluşun bileşikler ile kombinasyon halinde kullanıma uygun tedavi edici olarak aktif içerikler içerebilmektedir. Daha özel bir yönde, ayrıca tedavi edici olarak aktif içerik, kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir maddedir.

25 Dahası, burada açıklanan farmasötik bileşimlerde ve tedavi yöntemlerinde kullanılaban, buluşun bileşikler, hazırlanırken ve kullanılırken farmasötik olarak kabul edilebilir.

30 Mevcut buluş aynı zamanda, ilaçta kullanıma yönelik olarak buluşun bir bileşimini içeren farmasötik bileşimler ve bir uygun farmasötik taşıyıcı, yardımcı madde veya seyreltici sağlamaktadır. Özel bir yönde, farmasötik bileşim, kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yöneliktir.

Ek yönlerde, buluş, buluşun bileşiminin burada daha sonra açıklanan temsilci sentetik protokoller ve yollarla sentezlenmesine yönelik yöntemler sağlamaktadır.

35

Diğer amaçlar ve avantajlar, takip eden açkılanın göz önünde bulundurulmasıyla teknikte uzman kişiler tarafından anlaşılacaktır.

5 Buluşun bileşiklerinin, biyolojik olarak aktif metabolitlerinin sağlanması için metabolize edildiği takdir edilecektir.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Tanımlar

10

Aşağıdaki terimlerin, bunlarla aşağıda sunulan anlamlara sahip olması ve mevcut buluşun açıklamasının ve amaçlanan kapsamının anlaşılmasında faydalı olması amaçlanmaktadır.

15

Bileşikler, bu tür bileşikleri içeren farmasötik bileşimler ve bu tür bileşiklerin ve bileşimlerin kullanılması yöntemlerinin kapsayabilen buluş açıklanırken, aşağıdaki terimler, mevcutsa, aksi belirtilmedikçe aşağıdaki anlamlara sahiptir. Burada açıklanırken ileride aşağıda belirlenen kelimelerden herhangi birinin, çeşitli ikamelerle ikame edilebileceği ve ilgili tanımların, aşağıda belirlenen şekilde bunların kapsamı dahilinde bu tür ikame edilen kelimelerin kapsamının amaçlandığı aynı zamanda anlaşılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe, "ikame edilmiş" terimi, aşağıda ortaya koyulan şekilde tanımlanacaktır. Ayrıca, "gruplar" ve "radikaller" terimlerinin burada kullanıldığına birbirinin yerine geçebilir olarak düşünülebileceği anlaşılmalıdır.

20

25

Belirteç "bir", tanımlı gramatik nesnelerinin birini veya birden fazlasını (yani en az birini) ifade etmesi için burada kullanılabilmektedir. Örnek yoluyla "bir analog", bir analog veya birden fazla analog anlamına gelmektedir.

30

'Alkil', karbon atomlarının sayısını belirlediği düz veya dallanmış alifatik hidrokarbon anlamına gelmektedir. Özel alkil grupları 1 ile 8 karbon atomuna sahiptir. Daha özel olan, 1 ile 6 karbon atomuna sahip olan düşük alkildir. Ayrıca özel grup, 1 ile 4 karbon atomuna sahiptir. Örnekleyici düz zincirli gruplar, metil, etil n-propil ve n-bütill kapsamaktadır. Dallanmış terimi, metil, etil, propil veya bütill gibi bir veya daha fazla düşük alkil gruplarının, bir lineer alkil zincire bağlanması anlamına gelmektedir, örnekleyici dallanmış zincir grupları izopropil, izo-bütill, t-bütill ve izoamil kapsamaktadır.

35

'Alkoksi', R^{26} 'n belirli sayda karbon atomuna sahip alkil olduğu grup $-OR^{26}$ 'yi ifade etmektedir. Özel alkoksi gruplar, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-bütoksi, tert-bütoksi, sek-bütoksi, n-pentoksi, n-hekzoksi, ve 1,2-dimetilbütoksidir. Özel alkoksi gruplar, yani, 1 ila 6 arasında karbon atoma sahip, düşük alkoksidir. Ayrıca özel alkoksi gruplar, 1 ve 4 arasında karbon atomuna sahiptir.

'Alkilen', düz zincirli veya dallanmış olabilen belirli sayda karbon atomlarına sahip olan, özellikle 1 ila 6 karbon atomuna ve daha özel olarak 1 ila 4 karbon atomuna sahip olan iki değerli alken radikal grupları ifade etmektedir. Bu terim, metilen ($-\text{CH}_2-$), etilen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), veya $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ve benzeri gibi gruplarla örneklendirilmektedir.

'Alkenil', belirli sayda karbon atomuna sahip tek değerli olefinik olarak (doymamış) hidrokarbon grupları ifade etmektedir. Özel alkenil, düz veya dallanmış olabilen ve olefinik doymamış en az 1 ve özellikle 1 ila 2 bölgesine sahip olan, 2 ila 8 karbon atomuna ve daha özel olarak 2 ila 6 karbon atomuna sahiptir. Özel alkenil gruplar, etenil ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-propenil ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), izopropenil ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) ve benzerini kapsamaktadır.

'Amino', radikal $-\text{NH}_2$ 'yi ifade etmektedir.

'Aril', bir ana aromatik halka sisteminin bir tek karbon atomundan bir hidrojen atomunun çıkarılmasıyla elde edilen bir tek değerli aromatik hidrokarbon grubu ifade etmektedir. Özellikle aril, halka atomlarının belirlenmiş sayısına sahip olan, bir aromatik halka yapı, monosiklik veya polisiklik'i ifade etmektedir. Belirgin olarak, terim, 6 ila 10 halka üyesini kapsayan grupları kapsamaktadır. Aril grubunun bir monosiklik halka sistemi olduğu durumda aril grup tercihen 6 karbon atomu içermektedir. Özellikle aril gruplar, fenil, naftil, indenil ve tetrahidronaftil kapsamaktadır.

'Sikloalkil', halka atomlarının belirlenmiş sayısına sahip olan, aromatik olmayan hidrokarbil halka yapı, monosiklik veya polisiklik'i ifade etmektedir. Bir sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomuna, ve özellikle 3 ila 7 karbon atomuna sahip olabilmektedir. Bu tür sikloalkil gruplar, örnek yoluyla, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, ve sikloheptil gibi tek halka yapıları kapsamaktadır.

'Siyano', radikal $-\text{CN}$ 'yi ifade etmektedir.

'Halo' veya 'halojen', flor (F), kloro (Cl), bromo (Br) ve iyodo'yu (I) ifade etmektedir. Özel halo grupları ya flor ya da klorodur.

'Hetero' bir bileşiği veya bir bileşik üzerinde bulunan grubu açıklaması için kullanıldığında, bileşik veya gruptaki bir veya daha fazla karbon atomunun, bir nitrojen, oksijen veya heteroatom ile yerinin değiştirildiği anlamına gelmektedir. Hetero, 1 ila 4 ve özellikle 1 ila 3 heteroatom, daha tipik olarak 1 veya 2 heteroatoma, örneğin bir tek heteroatoma sahip olan, alkil, *örn.*, heteroalkil, sikloalkil, *örn.*, heterosikloalkil, aril, *örn.*, heteroaril, ve benzeri gibi yukarıda açıklanan hidrokarbil grupları herhangi birine uygulanabilmektedir.

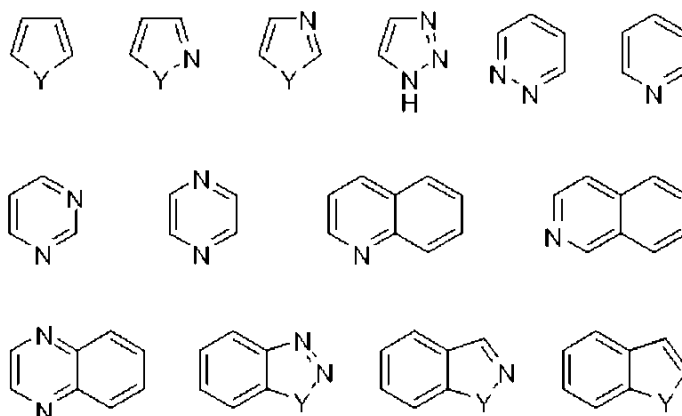
10

'Heteroaril', O, N ve S'den bağlanarak seçilen ve halka atomları sayılarak belirlendiği bir veya daha fazla heteroatom kapsayan, bir aromatik halka yapı, monosiklik veya polisiklik anlamına gelmektedir. Özellikle, aromatik halka 5 ila 10 halka üyesine sahip olabilmektedir. Heteroaril grup örneğin, kaynaşık beş veya altı üyeli halkadan veya iki kaynaşık üyeli halkadan, ayrı örnek yoluyla, iki kaynaşık beş üyeli halkadan oluşturulan bir beş üyeli veya alto üyeli monosiklik veya bir bir bisiklik yapılabilmektedir. Her bir halka, tipik olarak nitrojen, sülfür ve oksijenden seçilen dörde kadar heteroatom barındırabilmektedir. Tipik olarak heteroaril halka, 4'e kadar heteroatom, daha tipik olarak 3'e kadar heteroatom, daha genel olarak 2'ye kadar, örneğin, bir tek heteroatom barındıracaktır. Bir yapılandırılarda, heteroaril halka, en az bir halka nitrojen atomu barındırmaktadır. Heteroaril halkalarda nitrojen atomları bir imidazol veya piridinin durumunda bazik, veya bir idol veya pirrol nitrojenin durumunda esas olarak bazik olmayan olabilmektedir. Genel olarak, halkanın herhangi bir amino grup ikamelerini içeren, heteroaril grupta bulunan bazik nitrojen atomları sayılarak beşten az olacaktır. Beş üyeli monosiklik heteroaril grupları örnekleri, pirrol, furan, tiyofen, imidazol, furazan, oksazol, oksadiazol, oksatriazol, izoksazol, tiyazol, izotiyazol, pirazol, triazol ve tetrazol grupları içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir. Alt üyeli monosiklik heteroaril grupları örnekleri, piridin, pirazin, piridazin, pirimidin ve triazin içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir. Başka bir beş üyeli halkaya kaynaştırılan bir beş üyeli halka barındıran bisiklik heteroaril grupları özel örnekleri, imidazotiyazol ve imidazoimidazol içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir. Bir beş üyeli halkaya kaynaştırılan bir altı üyeli halka barındıran bisiklik heteroaril grupları özel örnekleri; benzofuran, benzitofen, benzimidazol, benzoksazol, izobenzoksazol, benzizoksazol, benzitiyazol, benzizotiyazol, izobenzofuran, indol, izoindol, izoindolon, indolizin, indolin, izoindolin, purin (örn., adenin, guanin), indazol, pirazolopirimidin, triazolopirimidin, benzodioksol ve pirazolopiridin grupları içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir. İki kaynaşık altı üyeli halka

35

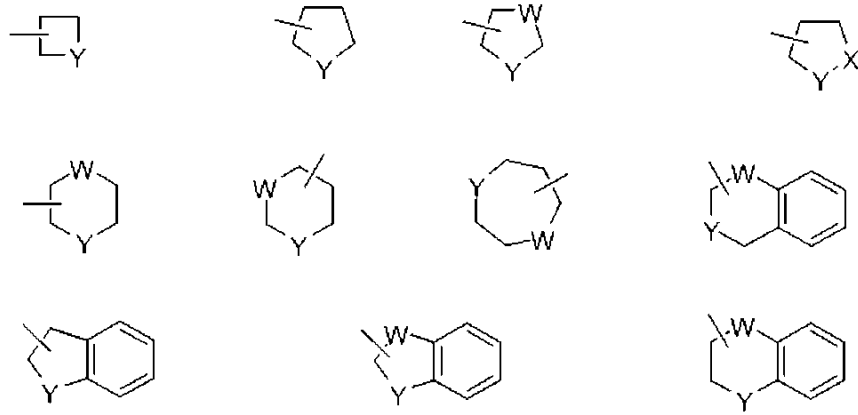
barındıran bisiklik heteroaril grupları özel örnekleri; izokinolin, kroman, tiyokroman, kromen, izokromen, kroman, izokroman, benzodiyoksan, kuinolizin, ben-zoksazin, benzodiazin, piridopiridin, kuinoksalin, kinazolin, sinolin, ftalazin, naftiridin ve pteridin grupları içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir. Özel heteroaril grupları tiyofen, pirol, 5 benzotiyofen, benzofuran, indol, piridin, kinolin, imidazol, oksazol ve pirazinden elde edilenlerdir.

Temsilci heteroarillerin örnekleri aşağıdakileri içermektedir:



burada her bir Y, $>C(=O)$, NH, O ve S'den seçilmektedir.

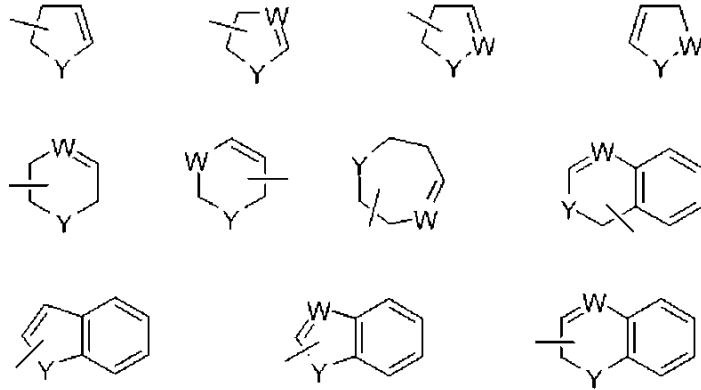
Burada kullanılan haliyle, "heterosikloalkil" terimi, bağlanması olarak O, N ve S'den seçilen bir veya daha fazla heteroatom ve belirtilen halka atomları sayısını içeren, bir stabil aromatik olmayan bir halka yapıları monosiklik veya polisiklik anlamına gelmektedir. Aromatik olmayan halka yapıları 4 ila 10 halka üyesine ve özellikle 4 ila 7 halka üyesine sahip olabilmektedir. Bir kaynaştırma heterosiklik halka sistemi, karboksilik halkalar içerebilmektedir ve yalnızca bir heterosiklik halka indüklemesi gerekmektedir. Heterosiklik halkaların örnekleri; morfolin, piperidin (örn., 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil ve 4-piperidinil), pirolidin (örn., 1-pirolidinil, 2-pirolidinil ve 3-pirolidinil), pirrolidon, piran, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dioksan, tetrahidropiran (örn., 4-tetrahidro piranil), imidazolin, imidazolidinon, oksazolin, tiyazazolin, 2-pirazolin, pirazolidin, piperazin ve N-metil piperazin gibi N-alkil piperazinler içerebilmektedir fakat bunlarla sınırlı değildir. Ayrıca örnekler; tiyomorfolin ve S-oksit ve S,S-dioksit (özellikle tiyomorfolin) içermektedir. Yine diğer örnekler, azetidin, piperidon, piperazon ve N-metil piperidin gibi N-alkil piperidinleri kapsamaktadır. Heterosikloalkil grupları özel örnekleri, aşağıdaki tasvir edici örneklerde gösterilmektedir:



burada her bir W; CH₂, NH, O ve S'den seçilmektedir; ve her bir Y; NH, O, C(=O), SO₂, ve S'den seçilmektedir.

5

Burada kullanılan üzere, "heterosikloalkenil" terimi, bir halkanın bir bağın azaldığı, böylelikle halkanın bir çift bağ içerdiği, bir 'heterosikloalkil' anlamına gelmektedir. Heterosikloalkenil grupların özel örnekleri, aşağıdaki tasvir edici örneklerde gösterilmektedir:



10

burada her bir W; CH₂, NH, O ve S'den seçilmektedir; ve her bir Y; NH, O, C(=O), SO₂, ve S'den seçilmektedir.

'Hidroksil', radikal -OH'yi ifade etmektedir.

15

'Okso', radikal =O'i ifade etmektedir.

'İkame edilmiş', bir veya daha fazla hidrojen atomunun her birinin, aynı veya farklı ikameyle (ikamelerle) bağları olarak değiştirildiği bir grubu ifade etmektedir.

20

'Sülfo' veya 'sülfonik asit', $-SO_3H$ gibi bir radikali ifade etmektedir.

'Tiyol' grup $-SH$ 'yi ifade etmektedir.

5 Burada kullanılan $\square$ haliyle, 'bir veya daha fazlası' ile ikame edilmiş' terimi, bir ila dört ikameyi ifade etmektedir. Bir yapılandırılma, bu bir ila üç ikameyi ifade etmektedir. Başka yapılandırmalarda bu bir veya iki ikameyi ifade etmektedir. Yine başka bir yapılandırılma, bu bir ikameyi ifade etmektedir.

10 'Tiyoalkoksi', R^{26} 'nın belirtilen karbon atomuna ve özellikle C_1-C_8 alkile sahip olduğu grup $-SR^{26}$ 'yi ifade etmektedir. Özel tiyoalkoksi gruplar $\square$ tiyometoksi, tiyoetoksi, n-tiyopropoksi, izotiyopropoksi, n-tiyobütoksi, tert-tiyobütoksi, sek-tiyobütoksi, n-tiopentoksi, n-tiohekoksi ve 1,2-dimetiltiyobütoksidir. Özel tiyoalkoksi gruplar $\square$ yani, 1 ila 6 arasında karbon atoma sahip, düşük tiyoalkoksidir. Ayrıca özel alkoksi gruplar $\square$ 1 ve 4 arasında karbon atomuna
15 sahiptir.

Organik sentez tekniğinde orta derecede uzman bir kişi, aromatik veya aromatik olmadığı bir stabil, kimyasal olarak uygulanabilir heterosiklik halkada heteroatomların maksimum sayısını, halkanın büyüklüğü, doymamanın derecesi ve heteroatomların değeri ile
20 belirlenmektedir. Genel olarak, heterosiklik halka, heteroaromatik halka kimyasal olarak uygun ve stabil oldu sürece bir ila dört heteroatoma sahip olabilmektedir.

'Farmasötik olarak kabul edilebilir', Federal veya eyalet hükümetinin düzenleyici kuruluşu veya Amerika Birleşik Devletleri'deki ülkelerde ilgili kuruluş veya A.B.D Farmakopesinde veya diğer genel olarak tanınmış farmakopede listelenen tarafından hayvanlarda kullanılm ve
25 daha özellikle insanlarda kullanılm için onaylanmış veya onaylanabilir anlamına gelmektedir.

'Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz', farmasötik olarak kabul edilebilir olan ve ana bileşiğin arzu edilen farmakolojik etkinliğine sahip olan buluşun bir bileşiğinin tuzunu ifade etmektedir.
30 Özellikle bu tür tuzlar toksik olmayarak inorganik veya organik asit tuzları ve baz ekleme tuzları olabilmektedir. Belirgin olarak, bu tür tuzlar şunları kapsamaktadır (1) hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzerleri gibi inorganik asitlerle oluşturulan; veya asetik asit, propiyonik asit, hekzanoik asit, siklopentanpropionik asit, glikolik asit, pirüvik asit, laktik asit, malonik asit, süksinik asit, malik asit, maleik asit, fumarik
35 asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, 3-(4-hidroksibenzoil) benzoik asit, sinnamik asit,

mandelik asit, metansülfonik asit, etansülfonik asit, 1,2-etan-disülfonik asit, 2-hidroksietansülfonik asit, benzensülfonik asit, 4-klorobenzen-sülfonik asit, 2-naftalinsülfonik asit, 4-toluensülfonik asit, kamforsülfonik asit, 4-metilbisiklo [2.2.2] -okt-2-en-1-karboksilik asit, glukohptonik asit, 3-fenilpropionik asit, trimetilasetik asit, üçüncül bütülasetik asit, lauril sülfürik asit, glukonik asit, glutamik asit, hidroksinaftoik asit, salisilik asit, stearik asit, mükonik asit ve benzerleri gibi organik asitlerle oluşturulan, asit ilaveli tuzlar; veya ana bileşikte bulunan bir asidik protonun ya *örn.*, alkali metal iyon, bir alkalın toprak iyon veya bir alüminyum iyon ile değiştirilmesi; veya etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metilglukamin ve benzeri gibi organik bazla koordine edilmesi durumunda oluşturulan tuzlar.

10 Tuzlar ayrıca, yalnızca örnek yoluyla, sodyum, potasyum, kalsiyumi magnezyum, amonyumi tetraalkilamonyum ve benzerini; ve bileşiğin bir bazık işlevsellik içermesi durumunda, hidroklorür, hidrobromür, tartrat, mezilat, asetat, maleat, oksalat ve benzeri gibi toksik olmayan organik veya organik olmayan asitlerin tuzlarıııı içermektedir. 'Farmasötik olarak kabul edilebilir katyon' terimi, bir asidik fonksiyonel grubun bir kabul edilebilir katyonik karşıı

15 iyonunu ifade etmektedir. Bu tür katyonlar, sodyum, kalsiyum, magnezyum, amonyum, tetraalkilamonyum katyonlar ve benzeri ile örneklendirilmektedir.

'Farmasötik olarak kabul edilebilir vehikül', bunlar ile buluşun bir bileşiğinin uygulandığıı bir seyreltici, adjuvan, yardımcı madde veya taşıyıcııı ifade etmektedir.

20 'Ön ilaçlar', parçalanabilir gruplara sahip olan ve solvoliz ile veya fizyolojik koşullar altında farmasötik olarak aktif *in vivo* olan bileşikleri ifade etmektedir. Bu tür örnekler, kolin ester türevlerini ve benzerini, N-alkilmorfolin esterleri ve benzerini içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

25 'Solvat', genellikle bir solvoliz tepkimesi tarafından, bir çözücü ile ilişkilendirilen bileşik formlarııı ifade etmektedir. Bu fiziksel ilişki hidrojen bağlanmayııı içermektedir. Geleneksel çözücüler, su, etanol, asetik asit ve benzerini içermektedir. Buluşun bileşikleri, *örn.*, kristalin formda hazırlanabilmektedir ve çözündürülebilmekte veya hidratlanabilmektedir. Uygun

30 solvatlar, hidratlar gibi farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlarııı kapsamaktadır ve ayrıca hem stokiyometrik hem de stokiyometrik olmayan solvatlarııı kapsamaktadır. Belirli durumlarda solvat, örneğin bir veya daha fazla çözücü moleküllerin kristalin katman kristal örgüsüne dahil edilmesi durumunda, izolasyon yapabilecektir. 'Solvat', hem çözelti fazııı hem de yalıtılabilir solvatlarııı kapsamaktadır. Temsilci solvatlar, hidratlar, etanolatlar ve

35 metanolatlarııı kapsamaktadır.

'Suje' insanlar⊆kapsamaktad⊆ 'İnsan', 'hasta' ve 'suje' terimleri burada birbirlerinin yerine kullanılmaktad⊆

- 5 'Etkili miktar', bir hastalığın tedavi edilmesi için bir sujeye uygulandığında buluşun bir bileşiğinin miktarının hastalığ için bu tür tedaviyi etkilemesi için yeterli olduğu anlamına gelmektedir. 'Etkili miktar', bileşiğe, hastalığa, ve hastalığın şiddetine ve tedavi edilecek sujenin yaşına, ağırlığına vb... bağlı olarak değişebilmektedir.
- 10 Herhangi bir hastalığın veya rahatsızlığın 'tedavi edilmesi' veya 'tedavisi', bir yapılandırmada, hastalığın veya rahatsızlığın iyileştirilmesini (*yani*, bunların klinik semptomlarının en az birinin kendini göstermesinin, derecesinin veya şiddetinin azaltılması veya hastalığın durması) ifade etmektedir. Başka bir yapılandırmada, 'tedavi etme' veya 'tedavi', suje tarafından fark edilemeyen en az bir fiziksel parametrenin iyileştirilmesini ifade etmektedir. Yine başka bir
- 15 yapılandırmada, 'tedavi etme' veya 'tedavi', ya fiziksel olarak (*örn.*, bir fark edilebilir semptomun stabilizasyonu), fizyolojik olarak (*örn.*, bir fiziksel parametrenin stabilizasyonu) veya her iki şekilde olduğu, hastalığın veya rahatsızlığın modüle edilmesini ifade etmektedir. Bir başka yapılandırmada, 'tedavi etme' veya 'tedavi', hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması ile ilgilidir.
- 20 'Buluşun bileşiği (bileşikleri)', ve eşdeğer ifadelerin, burada açıklanan Formülün (Formüllerin) bileşiklerini kapsadığı anlamına gelmektedir, bu ifade farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar ve solvatlar⊆*örn.*, hidratlar⊆ve bağlamın izin verdiği farmasötik olarak kabul edilebilir tuzların solvatları⊆çerkmektedir. Benzer şekilde, kendilerinin belirtmesine bakmaksızın ara maddeler
- 25 atıfların, bağlamın izin verdiği bunların tuzları⊆ ve solvatları⊆ kapsadığı anlamına gelmektedir.

Burada kullanıldığı haliyle, "S₁₀₁I mutasyon(lar)", protein sentezini engelleyen mutasyonlar⊆ ifade etmektedir. Bunlar, mRNA'da translasyonun (durdurma kodonu) sonlandırılması bir

30 prematüre sinyalinin uygulanmasıyla sonuçlanmaktadır Kesik CFTR proteinler, instabildir ve hiçbir şekilde parçalanmaktadır böylece, net etki, apikal membranda hiç proteinin bulunmamasıdır. Özellikle, S₁₀₁ (I) mutasyon(lar), p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), veya c.579+1G>T (711+1G>T) mutasyonu ifade etmektedir. Daha özel olarak, S₁₀₁I mutasyon(lar) G542X; veya W1282X mutasyonu ifade etmektedir.

Burada kullanılageliyle, "Sınıf II mutasyon(lar)", protein maturasyonunu etkileyen mutasyonlar ifade etmektedir. Bunlar, apikal membran üzerinde işlev bölgesine doğru bir şekilde katlanamayan ve/veya taşınamayan bir CFTR proteinin üretimine yol açmaktadır. Özellikle, Sınıf II mutasyon(lar), p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, veya p.Asn1303Lys (N1303K) mutasyonlar ifade etmektedir. Daha özel olarak, Sınıf II mutasyon(lar), F508del veya N1303K mutasyonlar ifade etmektedir.

Burada kullanılageliyle, "Sınıf III mutasyon(lar)", CFTR kanalın düzenlenmesini değiştiren mutasyonlar ifade etmektedir. Mutasyona uğramış CFTR prooteini, düzgün bir şekilde plazma membranına taşınmaktadır ve yerleştirilmektedir fakat aktive edilememektedir veya bir klorür kanal olarak işlev görmektedir. Özellikle, Sınıf III mutasyon(lar), p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D; S1251N, G178R, S549N mutasyonlar ifade etmektedir. Daha özel olarak, Sınıf III mutasyon(lar); G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, veya S549N mutasyonlar ifade etmektedir.

Burada kullanılageliyle, "Sınıf IV mutasyon(lar)", klorür iletkenliğini etkileyen mutasyonlar ifade etmektedir. CFTR proteini, hücre membranına doğru bir şekilde taşınmaktadır fakat azaltılmış Cl⁻ akışı veya bir "kapama bozukluğu" üretmektedir (çoğu, membran-kateden bölgenin içine yerleştirilen yanlış anlam mutasyonlardır). Özellikle, Sınıf IV mutasyon(lar), p.Arg117His (R117H), R347P, veya p.Arg334Trp (R334W) mutasyonlar ifade etmektedir.

Burada kullanılageliyle, "Sınıf V mutasyon(lar)", apikal membranda normal olarak işlev göre CFTR'nin seviyesini azaltan veya "iletkenlik bozukluğu" (örneğin anormal uçbirleştirme veya yetersiz trafik yanlış anlam mutasyonları ile sonuçlanan mutasyonlar) ifade etmektedir. Özellikle, Sınıf V mutasyon(lar), c.1210-12T[5] (5T allele), c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T) mutasyonlar ifade etmektedir.

Burada kullanılageliyle, "Sınıf VI mutasyon(lar)", mevcut olan veya CFTR proteininin doğal instabilitesi ile sonuçlanan diğer kanalların düzenlenmesini etkileyen CFTR'nin stabilitesini azaltan mutasyonlar ifade etmektedir. Aslında, işlevsel olmasına rağmen, CFTR proteini hücre yüzeyinde instabildir ve hücre makinesi tarafından hızlı bir şekilde çözülmekte ve parçalanmaktadır. Özellikle, Sınıf VI mutasyon(lar), Kırılmış F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC, veya 4279insA mutasyonlar ifade etmektedir. Daha özellikle, Sınıf VI mutasyon(lar), Kırılmış F508del mutasyonlar ifade etmektedir.

Burada aralıklardan bahsedildiğinde, örneğin fakat sınırlanmayarak C₁₋₈ alkil, bir aralıktan bahsedilmesi, söz konusu aralığın her bir üyesinin bir temsili olarak düşünülmelidir.

Bu buluşun bileşiklerinin diğer türevleri, hem asit hem de asit türevleri formlarında etkinliğe sahiptir, fakat aside duyarlı formunda sıklıkla, memeli organizmasında çözünübilirlik, doku uyumluluğu veya gecikmiş salınım avantajları sunmaktadır (Bundgaard, 1985). Ön ilaçlar, örneğin, uygun bir alkolle ana asidin tepkimesi ile hazırlanan esterler, veya bir ikameli veya ikamesiz amin veya asit anhidritler veya karışık anhidritler ile ana asit bileşiğin tepkimesiyle hazırlanan amidler gibi tekniği uygulayan kişi tarafından iyi bilinen asit türevlerini içermektedir. Mevcut buluşun bileşiklerinin üzerinde asit olan asidik gruplardan elde edilen asit alifatik veya aromatik esterler, amidler ve anhidritler özellikle ön ilaçlar olarak kullanılırlar. Bazı durumlarda, (asiloksi)alkil esterler veya ((alkoksikarbonil)oksi)alkilesterler gibi çift esterli tipte ön ilaçlar hazırlanması arzu edilmektedir. Özellikle bu tür ön ilaçlar, buluşun bileşiklerine ait C₁₋₈ alkil, C₂₋₈ alkenil, isteğe bağlanarak aril ikameli C₆₋₁₀ ve (C₆₋₁₀ aril)-(C₁₋₄ alkil) esterlerdir.

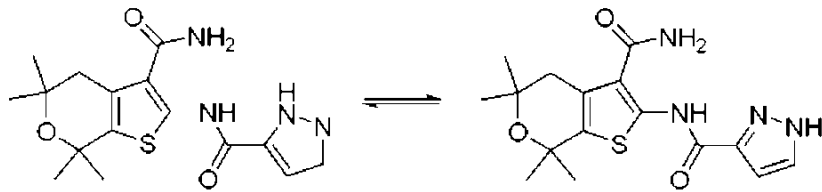
Burada kullanıldığı haliyle, 'izotopik değişken' terimi, bu tür bileşiği oluşturan bir veya daha fazla atomda izotopların doğal olmayan oranları içeren bir bileşiği ifade etmektedir. Örneğin, bir bileşiğin bir 'izotopik değişkeni', örneğin döteryum (²H veya D), karbon-13 (¹³C), nitrojen-15 (¹⁵N), veya benzeri gibi bir veya daha fazla radyoaktif olmayan izotoplar içerebilmektedir. Bu tür bir izotopik ikamenin yapıldığı bir bileşikte, belirtilen atomlar, mevcutsa, örneğin herhangi bir hidrojen ²H/D olabilecek, herhangi bir karbon ¹³C olabilecek veya herhangi bir nitrojen ¹⁵N olabilecek şekilde ve bu tür atomların varlığı ve yerleştirilmesi, teknikte uzman kişi tarafından belirlenebilecek şekilde değişebilmektedir. Benzer şekilde, buluş; örneğin, sonuçta oluşan bileşiklerin ilaç ve/veya substrat doku dağılımı çalışmalarına için kullanılabildiği durumda radyoizotoplarla izotopik değişkenlerin preparasyonunu içerebilmektedir. Radyoaktif izotoplar, yani ³H, ve karbon-14, yani ¹⁴C, saptamanın katmanları ve hazırlama araçlarının kullanılmaları bakımından bu amaca yönelik olarak özellikle kullanılırlar. Ayrıca, ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O ve ¹³N gibi pozitron yayıcı izotoplarla ikame edilen bileşikler hazırlanabilmektedir ve substrat reseptör işgalini incelemeye yönelik olarak Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) kullanılabilmektedir.

Burada sağlanan bileşiklerin tüm izotopik değişkenleri, radyoaktif veya değil bakımından, buluşun kapsamına dahil edilmesi amaçlanmaktadır.

Uzayda atomların düzenlenmesi bakımından farklı olan 'izomerler'in 'stereoizomer' olarak isimlendirildiği ayrıca anlaşılmaktadır

Birbirlerinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerler, 'diastereomerler' olarak isimlendirilmektedir ve birbirlerinin çakışmayan ayna görüntüleri olan stereoizomerler 'enantiyomerler' olarak isimlendirilmektedir. Bir bileşiğin bir asimetric merkeze sahip olması, örneğin dört farklı gruba bağlı olması durumunda, bir çift enantiyomerler mümkündür. Bir enantiyomer, asimetric merkezinin mutlak konfigürasyonu ile karakterize edilebilmektedir ve Cahn ve Prelog'un R- ve S-sekanslama kuralları tarafından ve molekülün polarize ışığın düzleminde döndüğü ve sağa çeviren veya sola çeviren olarak (yani, sırasıyla (+) veya (-)- izometrik olarak) tasarlandığı şekilde açıklanmaktadır. Bir kiral bileşik, ya ayrı enantiyomer olarak veya bir bunun bir karışımı olarak mevcut olabilmektedir. Enantiyomerlerin eşit oranları barındıran bir karışım, bir 'rasemik karışım' olarak isimlendirilmektedir.

Burada sağlanan bileşiklerin tüm totomerik değişkenlerin, buluşun kapsamına dahil edilmesi amaçlanmaktadır. 'Totomerler', bir özel bileşik yapısını birbirlerinin yerine kullanılabılır formlarda olan ve hidrojen atomların ve elektronların yerinin değişmesi bakımından değişen bileşikler ifade etmektedir. Bu yüzden, iki yapının elektronların ve bir atomun (genellikle H) hareketi aracılığıyla eşitlikte olabilmektedir. Örneğin, enoller ve ketonlar, totomerlerdir çünkü bunlar ya asit ya da bazla tedavi ile hızlı bir şekilde karşı olarak dönüştürülmektedir. Totomerizmin başka bir örneğin, benzer şekilde asit veya baz ile tedaviyle oluşturulan fenilnitrometanın asi- ve nitro- formları. Totomerizmin yine başka bir örneği aşağıda gösterilmektedir:



Totomerik formlar, ilgili bir bileşiğin optimal kimyasal reaktivliğinin ve biyolojik etkinliğinin edinmesi ile ilgili olabilmektedir.

Buluşun bileşikleri, bir veya daha fazla asimetric merkezlere sahip olabilmektedir; bu tür bileşikler bu yüzden, ayrı (R)- veya (S)- stereoizomerler olarak veya bunların karışımları olarak üretilmektedir.

Aksi belirtilmedikçe, tarifnamede ve istemlerde belirli bir bileşiğin açığamasını veya isimlendirmesinin, hem ayrı enantiomerleri hem de karışımlar, rasemik veya bunun aksini içermesi amaçlanmaktadır. Stereokimyanın saptanmasında ve stereoizomerlerin ayrılmasında 5 yönelik yöntemler, teknikte iyi bilinmektedir.

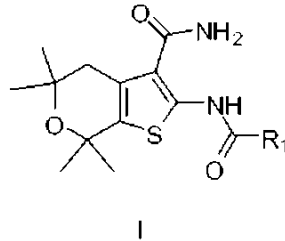
Buluşa ait bileşiklerin, biyolojik olarak aktif metabolitlerler sağlaması için metabolize edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

10 **BULUŞ**

Mevcut buluş, kistik fibrozis için kullanılabilen, yeni bileşiklerin saptanmasında dayanmaktadır.

15 Mevcut buluş aynı zamanda, bu bileşiklerin üretimine yönelik yöntemler, bu bileşikleri içeren farmasötik bileşimler ve buluşa ait bileşiklerin uygulanmasıyla kistik fibrozisin tedavisine yönelik yöntemler sağlamaktadır.

Bu doğrultuda, buluşun bir yönünde, bir Formül (I)'e sahip olan buluşun bileşikleri 20 sağlanmaktadır.



burada

R¹ aşağıdakilerdir

25

- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkil,
- bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli mono veya 30 spirosiklik heterosikloalkil,
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R³ grubu ile ikame

edilen, C₆₋₁₀ monosiklik veya kaynaşık bisiklik aril,

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril, veya
- 5 - bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R⁴ grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₁₋₆ alkil,

her bir R² aşağıdakilerden seçilmektedir

- 10 - halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C₁₋₄ alkil,
- -C(=O)-C₁₋₄ alkoksi,
- 15 - okso,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen), ve
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş
- R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

20

her bir R³ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH,
- 25 - -CN,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
- 30 - C₂₋₄ alkenil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
- C₃₋₇ monosiklik sikloalkil,
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil,
- 35 - N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7

üyeli monosiklik heterosikloalkenil,

- N, O, ve S'den bağlanarak olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril, ve
- $\text{-NHSO}_2\text{-C}_{1-4}$ alkil;

5

her bir R^4 aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- C_{3-7} monosiklik sikloalkil,
- -CN , ve
- C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

10

15

her bir R^{5a} , R^{5b} , ve R^{5c} bağlanarak olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

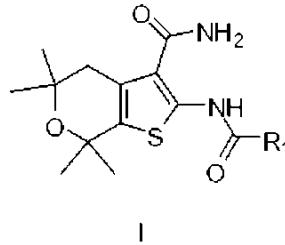
- halo,
- OH,
- $\text{-OP(=O)}_2\text{OH}$,
- -CN ,
- $\text{-NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, ve
- C_{1-4} alkoksi; ve

20

her bir R^{6a} , veya R^{6b} bağlanarak olarak H, ve C_{1-4} alkilden seçilmektedir.

25

Buluşun başka bir birinci yönünde, bir Formül (I)'e sahip olan buluşun bileşikleri sağlanmaktadır



burada

30

R^1 aşağıdakilerdir

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{3-7} sikloalkil,
 - bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil,
 - isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, C_{6-10} mono veya bisiklik aril,
 - bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşmış bisiklik heteroaril, veya
 - Bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^4 grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-6} alkil,
- her bir R^2 aşağıdakilerden seçilmektedir
- halo,
 - OH,
 - -CN,
 - -OC(=O) C_{1-4} alkil.
 - -C(=O)- C_{1-4} alkoksi,
 - okso,
 - C_{1-4} alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen), ve
 - C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
- her bir R^3 aşağıdakilerden seçilmektedir
- halo,
 - -OH,
 - -CN,
 - C_{1-4} alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),
 - C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak

ikame edilen),

- C₃₋₇ sikloalkil,
- N, O, veya S'den bağms olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril, ve
- -NHSO₂-C₁₋₄ alkil;

her bir R⁴ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -CN, ve
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağms olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

her bir R^{5a}, R^{5b}, ve R^{5c} bağms olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, ve
- C₁₋₄ alkoksi; ve

her bir R^{6a}, veya R^{6b} bağms olarak H, ve C₁₋₄ alkilden seçilmektedir.

Bir yapılandmada, buluşun bir bileşiği, R¹'in C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandmada, R¹ spiro[3.3]heptan, siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Daha özel bir yapılandmada, R¹ siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

Bir yapılandmada, buluşun bir bileşiği, R¹'in C₃₋₇ sikloalkil olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandmada, R¹ siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

Bir yapılandmada, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağms olarak seçilmiş R² grupları ile ikame edilen C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu ve R²'nin yukarıda açılanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Başka bir yapılandmada, R¹ her birinin, bir

veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği spiro[3.3]heptan, siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edilen mono veya spirosiklik sikloalkildir. Başka bir yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği spiro[3.3]heptan, siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Daha özel bir yapılandırılma, R^1 , R^2 grubuyla ikame edilen mono veya spirosiklik sikloalkildir. Başka bir yapılandırılma, R^1 her birinin, bir R^2 grubuyla ikame edildiği spiro[3.3]heptan, siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

- 10 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edilen C_{3-7} mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Başka bir yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edilen sikloalkildir. Başka bir özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Daha özel bir yapılandırılma, R^1 , R^2 grubuyla ikame edilen sikloalkildir. Başka bir özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir R^2 grubuyla ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

20

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edilen C_{3-7} mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Özel bir yapılandırılma, R^2 halo, CV, okso ve OH'den seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, R^2 , F, Cl, CN, okso, ve OH'den seçilmektedir.

25

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edilen C_{3-7} mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 gruplarla ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Özel bir yapılandırılma, R^2 , bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5a} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel bir yapılandırılma, R^2 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, veya -C(CH₃)₃'tür. Başka bir daha özel yapılandırılma, R^2 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya

30

35

daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği C_{1-4} alkildir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^2 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, veya $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen C_{3-7} mono veya spirosiklik sikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Başka bir yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edildiği siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Özel bir yapılandırılmada, R^2 , bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağl olarak ikame edilmiş, C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5a} yukarıda belirlenen şekildedir. Özel bir yapılandırılmada, R^2 ; $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Özel yapılandırılmada, R^2 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^2 ; $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $O-CF_3$, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, veya $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Başka bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edildiği, oksa-spiro[3.3]heptan, aza-spiro[3.3]heptan, oksa-6-aza-spiro[3.3]heptan, diaza-spiro[3.3]heptan, pirrolidinil,

- tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 , bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkildir. Başka bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edildiği, oksa-spiro[3.3]heptan, aza-spiro[3.3]heptan, oksa-6-aza-spiro[3.3]heptan, diaza-spiro[3.3]heptan, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^1 , bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkildir. Başka bir özel yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir R^2 grubu ile ikame edildiği, oksa-spiro[3.3]heptan, aza-spiro[3.3]heptan, oksa-6-aza-spiro[3.3]heptan, diaza-spiro[3.3]heptan, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir.
- 15 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Başka bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 , bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkildir. Başka bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya iki bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^1 , bir R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkildir. Başka bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir.
- 30 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil,

tetrahidropiraniil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^2 halo, CN, okso ve OH'den seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^2 , F, Cl, CN, okso, ve OH'den seçilmektedir.

- 5 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, 10 tetrahidropiraniil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Özel bir yapılandırılmada, $-OC(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_2CH_3$, ve $-OC(=O)CH(CH_3)_2$ 'den seçilmektedir.

- Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla 15 heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiraniil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, veya tiyomorfolinildir. Özel bir yapılandırılmada, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Başka bir daha özel 20 yapılandırılmada, R^2 , her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği C_{1-4} alkildir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel 25 yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^2 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, veya $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

- 30 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grupları ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil olduğu ve R^2 'nin yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 ; her birinin bir veya daha 35 fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edildiği, pirrolidinil, tetrahidrofuranil,

tetrahidropirani, piperidin, piperazin, morfolin, veya tiyomorfolindir. Özel bir yapılandırılma, R^2 , bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilmiş, C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5a} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılma, R^2 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılma, R^2 her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^2 her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)CH_3$, or $-N(CH_2CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R^1 , fenildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Başka bir yapılandırılma, R^1 , bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya iki bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik arildir. Başka özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya iki bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Daha özel bir yapılandırılma, R^1 bir R^3 grubu ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik arildir. Başka özel bir yapılandırılma, R^1 bir R^3 grubu ile ikame edilen fenildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R^3 halo, CN, ve OH'den seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, R^3 , F, Cl, CN, ve OH'den seçilmektedir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha

fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağl olarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Özel bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür. Ayrıca daha özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağl olarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür. Yine bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür. En özel yapılandırılma, R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, veya $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R^1 bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağl olarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Özel bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 ; isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılma, R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, veya $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen C_{6-10} monosiklik veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan

şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R¹ bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R³, bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlar olarak ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılma, R³, her birinin isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R³; isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R³, her birinin isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'tür, burada R^{5b}; F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Ayrıca daha özel bir yapılandırılma, R³, bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlar olarak ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b} F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, veya -OCH₃'tür. Yine bir daha özel yapılandırılma, R³, her birinin isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'tür, burada R^{5b}; F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, veya -OCH₃'tür.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R³ grupları ile ikame edilen C₆₋₁₀ mono veya bisiklik aril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılma, R¹ bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R³, bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlar olarak ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılma, R³, her birinin isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R³; isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R³, her birinin isteğe bağlar olarak bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'tür, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağlar olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen C₆₋₁₀ monosiklik veya bisiklik aril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan

şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 , bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{2-4} alkenildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{2-4} alkenildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^3 ; $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'dir. Başka bir en özel yapılandırılmada, R^3 ; $-CH=CH-CH_2-OCH_3$, $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $-CCH_3=CH-CH_2-OCH_3$, veya $-CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$ 'tür.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 , C_{3-7} sikloalkildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Bir en özel yapılandırılmada, R^3 , siklopropildir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen C_{6-10} monosiklik veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 , bir R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 ; tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil veya tiyomorfolinildir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen C_{6-10} mono veya bisiklik aril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan

şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R¹ bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R³; N, O, ve S'den bağlanarak olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenildir. Daha özel bir yapılandırılma, R³; dihidropiranil veya tetrahidropiridinildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grupları ile ikame edilen C₆₋₁₀ mono veya bisiklik aril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R¹ bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R³; N, O ve S'den bağlanarak olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroarildir. Daha özel bir yapılandırılma, R³; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen C₆₋₁₀ mono veya bisiklik aril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R¹ bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen fenildir. Özel bir yapılandırılma, R³; -NHSO₂-CH₃, veya -NHSO₂-CH₂CH₃'tür.

Bir yapılandırılma, R¹'in N, O ve S'den bağlanarak olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu, Formül (I)'e göredir. Özel bir yapılandırılma, R¹; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Daha özel bir yapılandırılma, R¹; pirazolil, tiyazolil veya tiyofenildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göredir. Başka bir yapılandırılma, R¹ her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılma, R¹; bir veya iki bağlanarak olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O ve S'den bağlanarak olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroarildir. Başka bir yapılandırılma, R¹ her birinin, bir veya iki bağlanarak

olarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Daha özel bir yapılandırılma, R^1 ; bir R^3 grubu ile ikame edilen, N, O ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroarildir. Başka bir özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılma, R^3 halo, CN, ve OH'den seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, R^3 , F, Cl, CN, ve OH'den seçilmektedir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, veya $-CH(CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Ayrıca daha özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür. Yine bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla

bağlı olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür. En özel yapılandırılma, her bir R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, ve $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'den bağli olarak seçilmektedir.

5

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağli olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinil. Özel bir yapılandırılma, R^3 , bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağli olarak ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, veya $-CH(CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 ; isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Özel bir yapılandırılma, R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağli olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılma, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinil. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 ; isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılma, R^3 , her birinin isteğe bağli olarak bir veya daha fazla bağli olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir.

CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Ayrıca daha özel bir yapılandırılmada, R³, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b} F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, veya -OCH₃'tür. Yine bir daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'dir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, -OP(=O)₂OH, CN, veya -OCH₃'tür.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılmada, R¹ her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R³, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R³; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkoksidir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, veya -OCH(CH₃)₂'dir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R¹'in bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R³'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılmada, R¹ her birinin, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R³ grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R³, bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₂₋₄ alkenildir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R³; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile

ikame edilen C_{2-4} alkenildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-$
5 $CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Bir en özel yapılandırılmada, R^3 ; $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'dir. Başka bir en özel yapılandırılmada, R^3 ; $-CH=CH-CH_2-OCH_3$, $-CH=CH-CH_2-OCH_2CH_3$, $-CCH_3=CH-$
10 CH_2-OCH_3 , veya $-CH=CCH_3-CH_2-OCH_2CH_3$ 'tür.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda
15 açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 , C_{3-7} sikloalkildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir. Bir en özel yapılandırılmada, R^3 , siklopropildir.

20 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya
25 daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 ; N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 ; tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil veya tiyomorfolinildir.

30 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre. Özel yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya
35 daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil,

imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 ; N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 ; dihidropiranil veya tetrahidropiridinildir.

5

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroarildir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^3 ; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir.

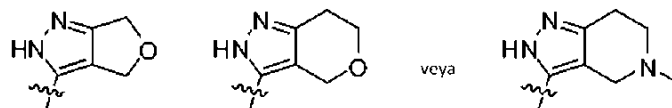
15

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grupları ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, Formül (I)'den herhangi birine göre dir. Özel yapılandırılmada, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ikame edildiği furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir. Özel bir yapılandırılmada, R^3 ; -NHSO₂-CH₃, veya -NHSO₂-CH₂CH₃'tür.

20

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-6 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril olduğu ve R^3 'ün yukarıda açıklanan şekilde olduğu, karbonla birlikte iki komşu R^3 grup bunlar birlikte bir 8-10 üyeli kaynaşık bisiklet oluşturduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 , aşağıdaki dir

25



30

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^1 'in C₁₋₆ alkil olduğu, Formül (I)'e göre dir. Özel bir yapılandırılmada, R^1 , -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-CH₃, veya -C(CH₃)H-C(CH₃)₂H'dir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^1 ; -C(CH₃)₃, veya -CH₂CH(CH₃)₂'dir. Bir en özel

yapılandırılabilir, R^1 , $-C(CH_3)_3$ 'tür.

Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkil olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 bir veya iki veya üç bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkildir. Daha özel bir yapılandırılabilir, R^1 , bir R^4 grubuyla ile ikame edilen C_{1-6} alkildir.

Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkil olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubuyla ikame edildiği $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, veya $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 'dir. Başka özel bir yapılandırılabilir, R^1 ; F, Cl, OH, ve CN'den seçilen bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkildir. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 ; her birinin, F, Cl, OH, ve CN'den seçilen bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, veya $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 'dir. Bir en özel yapılandırılabilir, R^1 ; $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CN$, veya $-CH_2-CH_2-CN$ 'dir.

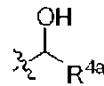
Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkil olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubuyla ikame edildiği $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, veya $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 'dir ve R^4 C3-7 sikloalkildir. Başka özel bir yapılandırılabilir, R^1 ; siklopropil, siklobütil, siklopentil ve sikloheksilden seçilmiş bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkildir. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 her birinin, siklopropil, siklobütil, siklopentil ve sikloheksilden seçilmiş bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, veya $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 'dir. Bir en özel yapılandırılabilir, R^1 , $-CH_2$ -siklopropil, veya $-CH(CH_3)$ -siklopropildir.

Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, R^1 'in bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkil olduğu, R^4 'ün isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksi olduğu, Formül (I)'e göre. Özel bir yapılandırılabilir, R^1 her birinin, bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^4 grubuyla ikame edildiği, R^4 'ün bir veya daha fazla bağlanabilir olarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edilen alkoksi olduğu, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-CH_3$, veya $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 'dir. Daha özel

yapılandırılabilir, R^4 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılabilir, R^4 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5c} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH(CH_3)$ veya $-N(CH_3)_2$ 'dir. Ayrıca daha özel yapılandırılabilir, R^4 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edildiği $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir ve her bir R^{5c} ; F, Cl, OH, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH(CH_3)$ veya $-N(CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılabilir, R^4 ; $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $O-CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, veya $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

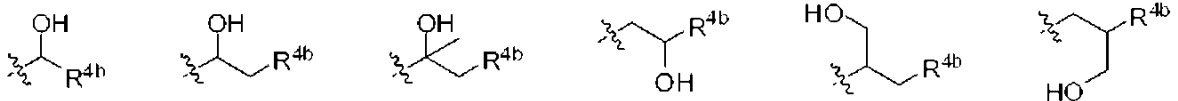
10

Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, Formül (I)'e göre, burada R^1 aşağıdaki



- 15 burada R^{4a} ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş halo, CN, C_{1-4} alkoksi veya C_{3-7} monosiklik sikloalkil ile ikame edilen C_{1-5} alkildir. Özel bir yapılandırılabilir, R^{4a} ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş halo, CN, C_{1-4} alkoksi veya C_{3-7} monosiklik sikloalkil ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, veya $-CH_2C(CH_3)_3$ 'tür. Daha özel yapılandırılabilir, R^{4a} ; bir veya daha fazla
- 20 bağlanarak seçilmiş F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, siklopropil, siklobütil veya siklopentil ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-5} alkildir. Başka özel bir yapılandırılabilir, R^{4a} ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, siklopropil, siklobütil veya siklopentil ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, veya $-CH_2C(CH_3)_3$ 'tür. Bir en özel yapılandırılabilir, R^{4a} ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, veya $-CH_2C(CH_3)_3$ 'tür. Başka bir en özel yapılandırılabilir, R^{4a} ; $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, veya $-CH_2CN$ 'dir.
- 25

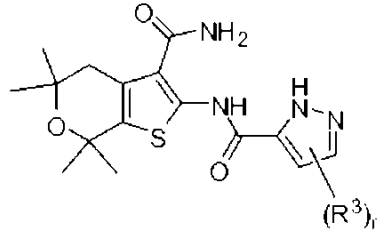
Bir yapılandırılabilir, buluşun bir bileşiği, Formül (I)'e göre, burada R^1 aşağıdaki



30

burada R^{4b} C_{3-7} monosiklik sikloalkildir. Özel bir yapılandırılma, R^{4b} siklopropil, siklobütil, veya siklopentildir. Daha özel bir yapılandırılma, R^{4b} siklopropildir.

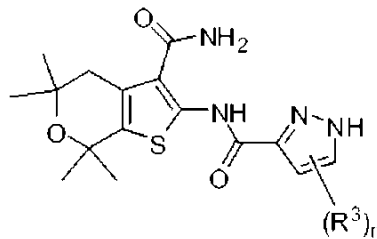
Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, Formül (IIa)'ya göre



IIa

burada R^3 yukarıda açıklanan şekildedir, ve alt simge n; 0, 1 veya 2'dir.

Başka bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, Formül (IIb)'ye göre



IIb

burada R^3 yukarıda açıklanan şekildedir, ve alt simge n; 0, 1 veya 2'dir.

15 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, n'nin 0 olduğu Formül (IIa)'ya göre.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, n'nin 0 olduğu Formül (IIb)'ye göre.

20 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göre, burada her bir R^3 ; halo, CN ve OH'den bağlanarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; F, Cl, CN, ve OH'den bağlanarak seçilmektedir.

25 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göre, burada her bir R^3 ; halo, CN ve OH'den bağlanarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; F, Cl, CN, ve OH'den bağlanarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göre, burada her bir R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkilden bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ve $-C(CH_3)_3$ 'ten bağlanarak seçilmektedir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, her bir R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkilden bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, her bir R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ve $-C(CH_3)_3$ 'ten bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, her bir R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, ve $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'den bağlanarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göre, burada her bir R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkilden bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, ve $-C(CH_3)_3$ 'ten bağlanarak seçilmektedir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, her bir R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkilden bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, her bir R^3 , her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, ve $-C(CH_3)_3$ 'ten bağlanarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, her bir R^3 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OP(=O)_2OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, ve $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'den bağlanarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göre, burada her bir R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen

C₁₋₄ alkilden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılarda, R³, her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, ve -C(CH₃)₃'ten bağmsız olarak seçilmektedir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R³; isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkilden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R³, her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ve -C(CH₃)₃'ten bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, - OC H₂CH₃, -N HCH₃, - N (C H₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. En özel yapılandırılarda, her bir R³; -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃, and -CH₂CH₂N(CH₃)₂'den bağmsız olarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılarda, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göredir, burada her bir R³; isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkilden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılarda, R³, her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, ve -C(CH₃)₃'ten bağmsız olarak seçilmektedir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R³; isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkilden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R³, her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ve -C(CH₃)₃'ten bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, - OC H₂CH₃, -N HCH₃, - N (C H₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. En özel yapılandırılarda, her bir R³; -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃, and -CH₂CH₂N(CH₃)₂'den bağmsız olarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılarda, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göredir, burada her bir R³; isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₁₋₄ alkolden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılarda, her bir R³, her birinin isteğe bağl olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, ve -OCH(CH₃)₂'den

bağlı olarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılarda, her bir R^3 ; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksiden bağ olarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R^3 ,
5 her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ve $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılarda, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye
10 göredir, burada her bir R^3 ; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksiden bağ olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılarda, her bir R^3 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ve $-OCH(CH_3)_2$ 'den bağ olarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılarda, her bir R^3 ; isteğe bağlı olarak bir
15 veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksiden bağ olarak seçilmektedir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, her bir R^3 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, ve $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir.
20

Bir yapılandırılarda, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya
göredir, burada her bir R^3 ; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{2-4} alkenilden bağ olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen
25 şekildedir. Daha özel yapılandırılarda, R^3 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür. Başka bir daha özel yapılandırılarda, R^3 ; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{2-4} alkenildir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılarda, R^3 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağ olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılarda, R^3 ; $-CH=CH_2$,
30
35

-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'dir. Başka bir en özel yapılandırılmada, R³; -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, veya -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃'tür.

- 5 Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göre, burada her bir R³; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₂₋₄ alkenilden bağmsız olarak seçilmektedir, burada R^{5b} yukarıda belirlenen şekildedir. Daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'tür. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R³; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₂₋₄ alkenildir, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R³, her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'tür, burada R^{5b}; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)CH₃, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir. En özel yapılandırılmada, R³; -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'dir. Başka bir en özel yapılandırılmada, R³; -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, veya -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃'tür.

- Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göre, burada her bir R³; C₃₋₇ sikloalkilden bağmsız olarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılmada, R³ siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksilden bağmsız olarak seçilmektedir. Bir en özel yapılandırılmada, R³, siklopropildir.

- Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göre, burada her bir R³; C₃₋₇ sikloalkilden bağmsız olarak seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılmada, R³ siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksilden bağmsız olarak seçilmektedir. Bir en özel yapılandırılmada, R³, siklopropildir.

- Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göre, burada her bir R³; N, O, veya S'den bağmsız olarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkilden bağmsız olarak seçilmektedir.

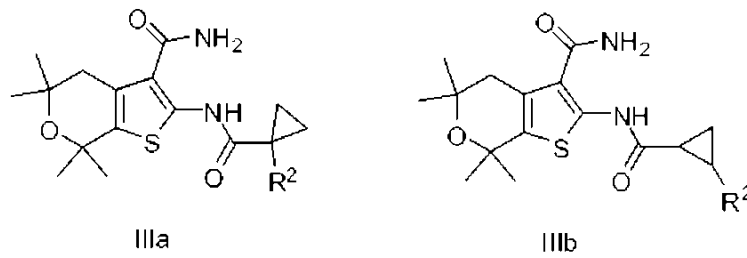
Özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; tetrahidropropil, piperidinil, piperazinil, morfolinil ve tiyomorfolinilden bağlanarak seçilmektedir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye
5 göredir, burada her bir R^3 ; N, O, veya S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkilden bağlanarak seçilmektedir. Özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; tetrahidropropil, piperidinil, piperazinil, morfolinil ve tiyomorfolinilden bağlanarak seçilmektedir.

10 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIa)'ya göredir, burada her bir R^3 ; N, O, veya S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkilden bağlanarak seçilmektedir. Özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; dihidropiranil ve tetrahidropiridinilden bağlanarak seçilmektedir.

15 Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, alt simge n'nin 1 veya 2 olduğu Formül (IIb)'ye göredir, burada her bir R^3 ; N, O, veya S'den bağlanarak seçilen bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenilden bağlanarak seçilmektedir. Özel bir yapılandırılma, her bir R^3 ; dihidropiranil ve tetrahidropiridinilden bağlanarak
20 seçilmektedir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, Formül (IIa) ve (IIb)'ye göredir:



25 burada R^2 yukarıda açıklanan şekildedir.

Bir yapılandırılma, buluşun bir bileşiği, Formül (IIa) ve (IIb)'ye göredir, burada R^2 ; halo, CN, okso ve OH'den seçilmektedir. Daha özel bir yapılandırılma, R^2 , F, Cl, CN, okso, ve OH'den seçilmektedir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^2 'nin bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} grubu ile ikame edilen C_{1-4} alkil olduğu, Formül (IIa) veya (IIb)'ye göre, burada R^{5a} yukarıda açıklanan şekildedir. Daha özel bir yapılandırılmada, R^2 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür. Yine başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği C_{1-4} alkildir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, veya $-C(CH_3)_3$ 'tür, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^2 ; $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-OH$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, veya $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği, R^2 'nin bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} grubu ile ikame edilen C_{1-4} alkoksi olduğu, Formül (IIIa) veya (IIIb)'ye göre, burada R^{5a} yukarıda açıklanan şekildedir. Özel bir yapılandırılmada, R^2 ; $-OC H_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Özel yapılandırılmada, R^2 , her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir. Başka bir daha özel yapılandırılmada, R^2 ; isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edilen C_{1-4} alkoksidir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. Daha özel yapılandırılmada, R^2 her birinin isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla bağimsiz olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, veya $-OCH(CH_3)_2$ 'dir, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2-CH_3)$, $-N(CH_2-CH_3)CH_3$, veya $-N(CH_2-CH_3)_2$ 'dir. En özel yapılandırılmada, R^2 ; $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$, $O-CF_3$, $-OCH_2-CHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, veya $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 'dir.

Bir yapılandırılmada, buluş konusu bileşik aşağıdakilerden seçilmiştir:

2-(2-florobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-karboksamit,

2-(2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-

karboksamit,
 2-(1-hidroksisiklopropankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(triflorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 5 karboksamit,
 2-(2-hidroksi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-(4-floro-2-(triflorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 c]piran-3-karboksamit,
 10 2-(2,4-diflorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-(1-(hidroksimetil)siklopropankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-
 tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,
 2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
 15 c]piran-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-
 pirazol-3-karboksamit,
 metil 1-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-
 ilkarbamoil)siklopropankarboksilat,
 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-siklopropil-1H-
 pirazol-3 -karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-izopropil-1H-
 pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(triflorometil)-
 25 1H-pirazol-3 -karboksamit,
 5-tert-bütil-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-
 pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-
 3-karboksamit,
 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-
 3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-
 1H-pirazol-5-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-
 35 flonikotinamit,

- 2-(4-floro-2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 2-(2-hidroksipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 5 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1,2-dihidropiridin-3 -karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-6-floropikolinamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-1H-pirazol-3-karboksamit,
- 10 2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 15 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsülfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-oksopirolidin-3-karboksamit,
- 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol [4,3 -c]piridin-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropiran [4,3 -c]pirazol-3 -karboksamit,
- 25 4-bromo-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-metil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-karboksamit,
- 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-etil-1H-pirazol-3 -karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-karboksamit,
- 35 2-(2-hidroksi-3,3-dimetilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-

3-karboksamit,
2-(2-hidroksi-3-metilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit,
2-(1-(hidroksimetil)siklobütankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-
c]piran-3 -karboksamit,
4-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-
ilkarbamoil)tetrahidro-2H-piran-4-il asetat, ve
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-
(metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit.

Bir başka yapılandırılma, buluş konusu bileşik aşağıdakilerden seçilmiştir:

Cis-2-[[2-florosiklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit, Enantiyomer 1,
Cis-2-[[2-florosiklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit, Enantiyomer 2,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-
il)-1H-pirazol-3-karboksamit,
2-[(2-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit,
2-[(3,3-diflorosiklobütankarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit,
2-[(2,2-diflorosiklopropankarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-(metoksimetil)-1H-
pirazol-3-karboksamit,
2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit, Enantiyomer 1,
2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
karboksamit, Enantiyomer 2,
2-(2-hidroksibütanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
5-Etoksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-
tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
5-(2-Metoksi-etoksi)-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-

dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
 2-[(3-hidroksi-3-metil-bütanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifloro-2-(hidroksimetil)propanoil]amino]-4H-tiyeno[2,3-
 5 c]piran-3-karboksamit,
 2-(3-hidroksibütanoilamino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[1-(1-hidroksietil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-
 3 karboksamit,
 2-[(2-siklopropil-2-hidroksi-asetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 10 karboksamit,
 5-(1-Hidroksi-etil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-
 dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit,
 2-(3-Karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)-
 siklopropankarboksilik asit etil ester,
 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoksi-1-prop-1-
 enil]-1H-pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroksi-1-metil-etil)-
 1H-pirazol-3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoksi-1-propil)-1H-
 20 pirazol-3-karboksamit,
 2-[(2-hidroksi-asetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(3-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-[(3-siklopropil-3-hidroksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 25 karboksamit,
 5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifloro-3-hidroksi-bütanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 2-[(3-hidroksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoksi-etil)-1H-pirazol-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-siyano-1H-pirazol-3-
 35 karboksamit,

- 2-[[2-(hidroksimetil)-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroksietil)-1H-pirazol-3-karboksamit,
- 5 2-[[2-(2S)-2-hidroksi-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(2R)-2-hidroksi-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 10 2-[[1-[1-hidroksietil]siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[1-[1-hidroksietil]siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroksimetil)-1-metil-pirazol-3-karboksamit,
2-[(2-hidroksi-2,3,3-trimetil-bütanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 20 2-[[2-(hidroksimetil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(hidroksimetil)siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 25 2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(hidroksimetil)bütanoilamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 30 2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
- 35 2-[[1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-

tiyeno[2,3-c]piran-3 -karboksamit,

[5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat,

[3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioksin-5-il)-1H-pirazol-3-karboksamit, ve

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioksan-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit.

Bir başka yapılandırılmada, buluş konusu bileşik aşağıdakilerden seçilmiştir:

2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1,

2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2,

2-[[2-(2S)-3-siklopropil-2-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

2-[[2-(1R)-1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoksietoksi)-1H-pirazol-3-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-izopropoksietoksi)-1H-pirazol-3-karboksamit,

[3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidro-gen fosfat,

[5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidro-gen fosfat,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1,3-dihidroimidazol-4-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit,

2-[(2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,

N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidin-2-

karboksamit,
 (2R)-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidin-2-
 karboksamit,
 2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 5 karboksamit, enantiyomer 1,
 2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit, enantiyomer 2,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-
 pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 1,
 10 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-
 pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 2,
 2-[[2-(diflorometoksi)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(diflorometil)pirazol-3-
 15 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(diflorometil)pirazol-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-1-
 (diflorometil)pirazol-3-karboksamit,
 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-(diflorometil)-1-metil-
 pirazol-4-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(diflorometil)-1-metil-
 pirazol-4-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-
 25 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-
 karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifloroetil)pirazol-3-
 karboksamit,
 30 2-[[3-(diflorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[[2-(diflorometil)benzoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
 2-[(3,3-difloro-1-metil-siklobütankarbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-
 3-karboksamit,
 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oksazol-4-
 35 karboksamit,

- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difloroetil)pirazol-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)tiyazol-4-karboksamit,
- 5 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-4-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-4-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)-1H-imidazol-4-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiyazol-2-
- 10 karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oksazol-5-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)izoksazol-5-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-5-karboksamit,
- 15 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oksazol-5-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-5-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(triflorometil)pirazol-4-karboksamit,
- 20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-karboksamit,
- 6-bütil-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1H-piridin-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-izoksazol-4-karboksamit,
- 25 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirole-2-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-karboksamit,
- 30 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-okso-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamit,
- N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-izoksazol-4-
- 35 karboksamit,

5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloksetan-3-karbonil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-kuinazoline-5-karboksamit,
5 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-kuinazoline-7-karboksamit,
N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifloroetil)pirazol-3-karboksamit,
10 5,5,7,7-tetrametil-2-[(2S)-3,3,3-trifloro-2-hidroksi-2-metil-propanoil]amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(2S)-2-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
15 2-[(4-hidroksitetrahidropiran-4-karbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[(2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[(2-hidroksi-3-metoksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
20 N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-karboksamit,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
25 2-[(2-etoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[(2-metoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[[2-(2-metoksietoksi)asetil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
30 5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
2-[(2-metoksi-2-metil-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit,
35 2-[[2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-

c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1,

2-[[[(2S)-2-hidroksi-3-metoksi-2-metil-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-

c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2,

5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifloro-2-hidroksi-propanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-

5 karboksamit,

6-Okso-1,6-dihidro-piridazin-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit, ve

N-(3-karbamoil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit.

10 Bir yapılandırma, buluş konusu bileşik N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-karboksamit'tir.

Başka bir yapılandırma, buluşun bir bileşiği, N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-karboksamid değildir.

15

Bir yapılandırma, buluşun bir bileşiği, izotopik değişken değildir.

Bir yönde, burada açılanan yapılandırmalardan herhangi birine göre buluşun bir bileşiği serbest baz olarak mevcuttur.

20

Bir yönde, burada açılanan yapılandırmalardan herhangi birine göre buluşun bir bileşiği, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzdur.

Bir yönde, burada açılanan yapılandırmalardan herhangi birine göre buluşun bir bileşiği, 25 bileşiğin bir solvata

Bir yönde, burada açılanan yapılandırmalardan herhangi birine göre buluşun bir bileşiği, bir bileşiğe ait farmasötik olarak kabul edilebilir tuzun bir solvata

30 Her bir yapılandırmaya yönelik belirlenmiş gruplar genel olarak yukarıda ayrı ayrı listelenirken, buluşun bileşiği, yukarıdaki Formülde, bunun yanı sıra burada sunulan diğer formüllerde birkaç veya her bir yapılandırmanın her bir değişken için, sırasıyla, belirtilen özel üyelerin veya grupların birinden veya daha fazlasından seçildiklerinden biridir. Bu yüzden, bu buluşun, kapsamı dahilinde bu tür yapılandırmaların tüm kombinasyonları içermesi 35 amaçlanmaktadır

Her bir yapılandırılmaya yönelik belirlenmiş gruplar genel olarak yukarıda ayrı olarak listelenirken, buluşun bir bileşiği, bir veya daha fazla değişkenin (örneğin, R grupları) yukarıda listelenen Formül(ler)den herhangi birine göre bir veya daha fazla yapılandırılmadan seçildiği olabilmektedir. Bu yüzden, mevcut buluşun, kapsamı dahilinde açığanan yapılandırmaları herhangi birinden değişkenlerin tüm kombinasyonları içermesi amaçlanmaktadır

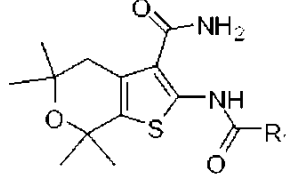
Alternatif olarak, belirlenen değişkenlerden bir veya daha fazlasının bir grup veya bir yapılandırma veya bunların kombinasyonlarından çıkarılması aynı zamanda mevcut buluş tarafından tasarlanmaktadır

Belirli yönlerde, mevcut buluş, yukarıdaki formüllere göre bileşiklerin ön ilaçları ve türevlerini sağlamaktadır. Ön ilaçlar, metabolik olarak parçalanabilir gruplar olan ve solvoliz veya fizyolojik koşullar altında buluşun bileşiği olan, farmasötik olarak aktif, *in vivo* olan buluşun bileşiklerinin türevleridir. Bu tür örnekler, kolin ester türevlerini ve benzerini, N-alkilmorfolin esterler ve benzerini içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

Buluşun bileşiklerinin diğer türevleri, hem asit hem de asit türevleri formlarında etkinliğe sahiptir, fakat aside duyarlı form sıklıkla, memeli organizmasında çözünübilirlik, doku uyumluluğu veya gecikmiş salınım avantajları sunmaktadır (Bundgaard, 1985). Ön ilaçlar, örneğin, uygun bir alkolle ana asidin tepkimesi ile hazırlanan esterler, veya bir ikameli veya ikamesiz amin veya asit anhidritler veya karışık anhidritler ile ana asit bileşiğin tepkimesiyle hazırlanan amidler gibi tekniği uygulayan kişi tarafından iyi bilinen asit türevlerini içermektedir. Mevcut buluşun bileşiklerinin üzerinde asit olan asidik gruplardan elde edilen basit alifatik veya aromatik esterler, amidler ve anhidritler tercihe edilen ön ilaçlardır. Bazı durumlarda, (asiloksi)alkil esterler veya ((alkoksikarbonil)oksi)alkilesterler gibi çift esterli tipte ön ilaçları hazırlanması arzu edilmektedir. Buluşun bileşiklerinin C₁ ila C₈ alkil, C₂-C₈ alkenil, aril, C₇-C₁₂ ikameli aril, ve C₇-C₁₂ arilalkil esterleri özellikle kullanılmaktadır

MADDELER

1) Formül (I)'e göre bir bileşik olup



I

burada

R¹ aşağıdakilerdir

5

- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkil,
- bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkil,
- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, C₆₋₁₀ monosiklik veya bisiklik aril,
- bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R³ grubu ile ikame edilen, N, O, ve S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroaril, veya
- bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R⁴ grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C₁₋₆ alkil,

10

15

her bir R² aşağıdakilerden seçilmektedir

20

- halo,
- OH,
- -CN,
- -OC(=O)C₁₋₄ alkil,
- -C(=O)-C₁₋₄ alkoksi,
- okso,
- C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen), ve
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlanarak ikame edilen),

25

30

her bir R³ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -CN,
- 5 - C₁₋₄ alkil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen), ve
- C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),
- C₁₋₄ alkenil (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlı olarak
- 10 ikame edilen),
- C₃₋₇ sikloalkil
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heterosikloalkil,
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7
- 15 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heterosikloalkenil
- N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril
- -NHSO₂-C₁₋₄ alkil;

20 her bir R⁴ aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- OH,
- -CN, ve
- 25 - C₁₋₄ alkoksi (bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),

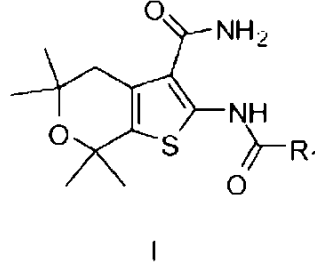
her bir R^{5a}, R^{5b}, ve R^{5c} bağmsız olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

- 30 ◦ halo,
- OH,
- -CN,
- -NR^{6a}R^{6b}, ve
- C₁₋₄ alkoksi;

35

her bir R^{6a} , veya R^{6b} bağmsız olarak H, ve C_{1-4} alkilden seçilmektedir;
veya bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, veya bir solvat veya bunun solvatının bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

5 2) Formül (I)'e göre bir bileşik:



burada

10

R^1 aşağıdakilerdir

15

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{3-7} sikloalkil,

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^2 grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatomlar içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkil, veya

- isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, C_{6-10} mono veya bisiklik aril,

20

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilmiş ve N, O, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril,

- bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^4 grubu ile isteğe bağlanarak ikame edilen C_{1-6} alkil,

25

her bir R^2 aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,

- OH,

30

- -CN,

- -OC(=O)C_{1-4} alkil,
- -C(=O)-C_{1-4} alkoksi,
- okso,
- C_{1-4} alkil (bir veya daha fazla bağms $\square$ olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen), ve
- C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağms $\square$ olarak seçilmiş R^{5a} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),

her bir R^3 aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH ,
- -CN ,
- C_{1-4} alkil (bir veya daha fazla bağms $\square$ olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),
- C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağms $\square$ olarak seçilmiş R^{5b} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),
- C_{3-7} sikloalkil,
- N, O, ve S'den bağms $\square$ olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli mono veya kaynaşık bisiklik heteroaril, ve
- $\text{-NHSO}_2\text{-C}_{1-4}$ alkil;

her bir R^4 aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH ,
- -CN , ve
- C_{1-4} alkoksi (bir veya daha fazla bağms $\square$ olarak seçilmiş R^{5c} ile isteğe bağlı olarak ikame edilen),

her bir R^{5a} , R^{5b} , ve R^{5c} bağms $\square$ olarak aşağıdakilerden seçilmektedir

- halo,
- -OH ,
- -CN ,
- $\text{-NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, ve

- C₁₋₄ alkoksi;

her bir R^{6a}, veya R^{6b} bağmsız olarak H, ve C₁₋₄ alkilden seçilmektedir;

veya bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuz, veya bir solvat veya bunun solvatı

bir farmasötik olarak kabul edilebilir tuzudur.

3) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R¹; C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkildir.

4) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R¹; bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen C₃₋₇ mono veya spirosiklik sikloalkildir.

5) Madde 3 veya 4'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R¹; siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

6) Madde 4'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; F, Cl, CN, okso, ve OH'den seçilmektedir.

7) Madde 4'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, C₁₋₄ alkil veya C₁₋₄ alkoksidir.

8) Madde 7'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, veya -OCH₂-CH₃'tür.

9) Madde 7 veya 8'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5a}; F, Cl, OH, CN, veya -OCH₃'tür.

10) Madde 1 veya 2'ye göre bir bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R¹; bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R² grubu ile ikame edilen, O, N, ve S'den bağmsız olarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli mono veya spirosiklik heterosikloalkil.

11) Madde 10'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R¹; pirrolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil veya tiyomorfolinildir.

12) Madde 10'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; F, Cl, CN, okso, veya OH'dir.

13) Madde 10'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; -OC(=O)CH₃'tür.

14) Madde 10'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup,

burada R^2 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} alkoksidir.

15) Madde 10'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^2 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5a} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, veya $-OCH_2-CH_3$ 'tür.

16) Madde 14 veya 15'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, CN, veya $-OCH_3$ 'tür.

17) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; C_{6-10} monosiklik veya bisiklik arıldır.

18) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen C_{6-10} mono-siklik veya bisiklik arıldır.

19) Madde 17 veya 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 fenildir.

20) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; F, Cl, OH, veya CN'dir.

21) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} alkoksidir.

22) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, veya $-OCH_2-CH_3$ 'tür.

23) Madde 21 veya 22'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5a} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür.

24) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{2-4} alkenildir.

25) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür.

26) Madde 21 veya 22'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, veya $-OCH_3$ 'tür.

27) Madde 18'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

28)Madde 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-6 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroarildir.

29)Madde 25'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; pirrazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, pirimidil veya pirazinildir.

30)Madde 25'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroarildir.

31)Madde 25'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil veya tiyomorfolinildir.

32)Madde 25'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenildir.

33)Madde 25'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; dihidropiranil veya tetrahidropiridinildir.

34)Madde 25'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; $-NHSO_2-C_{1-4}$ alkildir.

35)Madde 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroarildir.

36)Madde 1 veya 2'ye göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^3 grubu ile ikame edilen, N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-10 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroarildir.

37)Madde 35 veya 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; furanil, tiyofenil, pirazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, piridazinil, pirimidil veya pirazinildir.

38)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; F, Cl, OH, veya CN'dir.

39)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, C_{1-4} alkil veya C_{1-4} alkoksidir.

40)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, veya $-OCH_2-CH_3$ 'tür, ve R^{5b} madde

1'de açıklanan şekildedir.

41)Madde 39 veya 40'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-OP(=O)_2OH$, CN, veya $-OCH_3$ 'tür.

42)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C_{2-4} alkenildir.

43)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, veya $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 'tür.

44)Madde 42 veya 43'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, $-CN$, veya $-OCH_3$ 'tür.

45)Madde 36'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

46)Madde 45'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkildir.

47)Madde 46'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; tetrahidropiranil, piperidinil, piperazinil, morfolinil veya tiyomorfolinildir.

48)Madde 45'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 4-7 üyeli monosiklik heterosikloalkenildir.

49)Madde 48'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; dihidropiranil veya tetrahidropiridinildir.

50)Madde 36'ya göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; N, O veya S'den bağlanarak seçilmiş bir veya daha fazla heteroatom içeren 5-6 üyeli monosiklik veya kaynaşık bisiklik heteroarildir.

51)Madde 46'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; pirrazolil, imidazolil, tiyazolil, oksazolil, piridinil, pirimidil veya pirazinildir.

52)Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; C_{1-6} alkildir.

53)Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 ; bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^4 grubu ile ikame edilen C_{1-6} alkildir.

54)Madde 52 veya 53'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu

olup, burada R^1 ; $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, veya $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 'dir.

55) Madde 53'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^4 ; F, Cl, OH, veya CN'dir.

5 56) Madde 53'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^4 ; C_{3-7} monosiklik sikloalkildir.

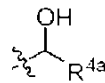
57) Madde 56'ya göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^4 ; siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

10 58) Madde 53'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^4 ; bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edildiği, C_{1-4} alkoksidir.

59) Madde 58'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^4 ; her birinin bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş R^{5c} ile ikame edildiği, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, veya $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 'dir.

15 60) Madde 58 veya 59'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5c} ; F, Cl, OH, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ veya $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 'dir.

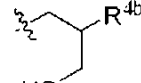
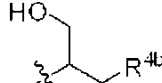
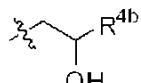
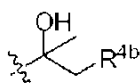
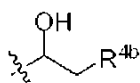
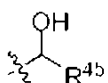
61) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 aşağıdakidir



20 burada R^{4a} ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş halo, CN, C_{1-4} alkoksi veya C_{3-7} monosiklik sikloalkil ile ikame edilen C_{1-5} alkildir.

62) Başka özel bir yapılandırılabilir durumda, R^{4a} ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağmsız olarak seçilmiş F, Cl, OH, CN, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, siklopropil, siklobütil veya siklopentil ile ikame edildiği, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, veya $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 'tür.

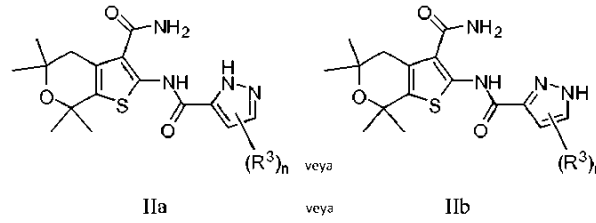
25 63) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^1 aşağıdakidir



30 burada R^{4b} C_{3-7} monosiklik sikloalkildir. Özel bir yapılandırılabilir durumda, R^{4b} siklopropil, siklobütil, veya siklopentildir. Daha özel bir yapılandırılabilir durumda, R^{4b} siklopropildir.

64) Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu

olup, burada bileşik Formül (IIa) veya (IIb)'ye göre:



burada R^3 madde 1'de açıklanan şekildedir, ve alt simge n; 0, 1 veya 2'dir.

65)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada alt simge n, 0'dır

66)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada alt simge n, 1 veya 2'dir, burada R^3 halo, CN ve OH'den seçilmektedir.

67)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada alt simge n, 1 veya 2'dir, burada R^3 ; -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂CH₂OCH₃, veya -CH₂CH₂N(CH₃)₂'dir.

68)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada alt simge n, 1 veya 2'dir, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂'dir, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂-CH₃), -N(CH₂-CH₃)₂, veya -N(CH₂-CH₃)₂'dir.

69)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edilen C₂₋₄ alkenildir.

70)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; her birinin isteğe bağlanarak bir veya daha fazla bağlanarak seçilmiş R^{5b} ile ikame edildiği, -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH(CH₃), veya -C(CH₃)=CH(CH₃)'tür.

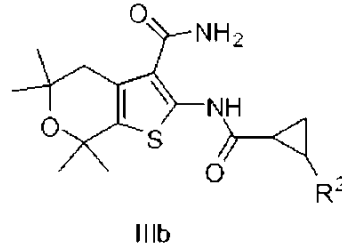
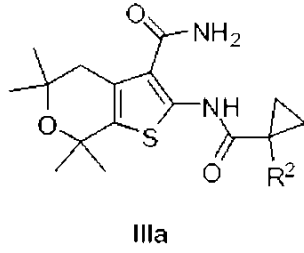
71)Madde 69 veya 70'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^{5b} ; F, Cl, OH, CN, veya -OCH₃'tür.

72)Madde 69'a göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R^3 ; -CH=CH-CH₂-OCH₃, -CH=CH-CH₂-OCH₂CH₃, -CCH₃=CH-CH₂-OCH₃, veya -CH=CCH₃-CH₂-OCH₂CH₃'tür.

73)Madde 64'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada alt simge n, 1 veya 2'dir, burada R^3 ; siklopropil, siklobütil, siklopentil veya sikloheksildir.

74)Madde 1 veya 2'ye göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu

olup, burada bileşik Formül (IIIa) veya (IIIb)'ye göre:



5 burada R² madde 1'de açıklanan şekildedir.

75) Madde 74'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; F, Cl, CN, okso, ve OH'den seçilmektedir.

76) Madde 74'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂-CHF₂,
10 -CH₂CH₂OCH₃, veya -CH₂CH₂N(CH₃)₂'dir.

77) Madde 74'e göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu olup, burada R²; -OC H₃, -OCH₂-CH₃, O-CF₃, -OCH₂-CHF₂, -OCH₂CH₂OCH₃, veya -
OCH₂CH₂N(CH₃)₂'dir.

78) Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve bir bileşiğin bir farmasötik olarak etkili miktarı içeren bir farmasötik bileşim.

79) Ayrık bir tedavi edici madde içeren madde 54'e göre bir farmasötik bileşim.

80) İlaçta kullanıma yönelik olarak, maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya madde 78 veya 79'a göre bir farmasötik bileşim.

81) Kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik olarak, maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre, bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya madde 78 veya 79'a göre bir farmasötik bileşim.

82) Maddeler 1 ila 77'den herhangi birine göre bileşiğin bir miktarı uygulanması içeren kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir yöntem veya söz konusu tedavi için yeterli olan, madde 78 veya 79'a göre farmasötik bileşim.

83) Madde 81'e göre kullanıma veya madde 80'a göre yöntem olup, burada kistik fibroze, bir S₁₀₀I, II, III, IV ve/veya mutasyon VI yol açmaktadır

84) Madde 83'e göre kullanıma veya yöntem olup, burada S₁₀₀I mutasyon, G452X; ve/veya W1282X'dir.

85) Madde 83'e göre kullanıma veya yöntem olup, burada S₁₀₀II mutasyon, F508del

ve/veya N1303K'dir.

86)Madde 83'e göre kullanılm veya yöntem olup, burada SIII III mutasyon, G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, ve/veya S549N'dir.

87)Madde 83'e göre kullanılm veya yöntem olup, burada SIII IV mutasyon, R117H, ve/veya R334W'dir.

88)Madde 83'e göre kullanılm veya yöntem olup, burada SIII VI mutasyon, Kurtarılı F508del'dir.

89)Madde 82'ye göre yöntem olup, burada maddeler 1 ila 75'ten herhangi birine göre bileşik veya madde 78 veya 79'a göre farmasötik bileşim, bir ek tedavi edici madde ile kombinasyon halinde uygulanmaktadır

90)Madde 79'a göre farmasötik bileşim, veya istem 89'a göre yöntem olup, burada ayrıca, tedavi edici madde, kistik fibrozisin tedavisine yönelik bir maddedir.

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

Bir farmasötik olarak kullanıldığında, buluşun bir bileşiği tipik olarak bir farmasötik bileşim formunda uygulanmaktadır. Bu tür bileşimler, teknikte iyi bilinen şekilde hazırlanabilmektedir ve Formül (I)'e göre buluşun en az bir aktif bileşiğini içermektedir. Genel olarak, buluşun bir bileşiği, bir farmasötik olarak etkili miktarda uygulanmaktadır. Aslında uygulanan buluşun bileşiğinin miktarı tipik olarak, tedavi edilecek olanın durumu, uygulamanın seçilen yolu, uygulanan buluşun asıl bileşiği, her bir hastanın yaşı, kilosu ve tepkisi, hastanın semptomlarının şiddeti ve benzerini içeren ilgili durumlar doğrultusunda bir doktor tarafından belirlenecektir.

Buluşun farmasötik bileşimleri, oral, rektal, transdermal, subkütan, eklem içi, intravenöz, intramüsküler ve intrazal içeren çeşitli yollarla uygulanabilmektedir. İletimin belirlenen yoluna bağlı olarak, buluşun bir bileşiği tercihen, ya enjekte edilebilir ya da oral bileşimler ya da tümünün transdermal uygulamaya yönelik olduğu merhemler, losyonlar veya yamalar olarak formüle edilmektedir.

Oral uygulamaya yönelik bileşimler, yığın sızdırmazlıklar veya süspansiyonlar veya yığın toz formunu alabilmektedir. Daha yaygın olarak, bununla birlikte, bileşimler, doğru dozlamayı kolaylaştırmak için birim dozaj formlarında sunulmaktadır. Birim dozaj formları insan suşeler ve diğer memelilere yönelik birimsel dozajlar olarak uygun olan fiziksel olarak ayrı birimleri ifade etmektedir, her bir birim, uygun bir farmasötik yardımcı madde, vehikül veya

taşıyıcı ile ilişkili olarak arzu edilen tedavi edici etkinin üretilmesi için hesaplanan aktif malzemenin bir önceden belirlenmiş miktarı içermektedir. Tipik birim dozaj formları sıvı bileşimlerin önceden doldurulmuş, önceden ölçülmüş ampüllerini veya şırıngaları veya katı bileşimlerin durumunda haplar, tabletleri, kapsülleri veya benzerini içermektedir. Bu tür bileşimlerde, Formül (I)'e göre buluşun bir bileşiği genellikle, geriye kalan arzu edilen dozlama formunun oluşturulması için yardımcı olduğu çeşitli vehiküller veya taşıyıcılar ve işlem yardımcıları olduğu, bir küçük bileşendir (ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 50 veya tercihen ağırlıkça yaklaşık %1 ila 40).

- 10 Oral uygulamaya yönelik sıvı formlar; tamponlara sahip uygun bir sulu veya sulu olmayan vehikül, süspansiyon veya dağıtılabilir maddeler, renklendiriciler, lezzetlendiriciler ve benzerini içerebilmektedir. Katı formlar örneğin, benzer yapıda olan buluşun şu içeriklerinden veya bileşimlerinden herhangi birini içerebilmektedir: mikrokristalin selüloz, kitre veya jelatin gibi bir bağlayıcı nişasta veya laktoz gibi bir yardımcı madde, bir aljinik asit, Primojel veya mısır nişastasındaki bir dağıtılabilir maddesi, magnezyum stearat gibi bir yağlayıcı madde; koloidal silikon dioksit gibi bir glidant; sükroz veya sakkarin gibi bir tatlandırıcı veya nane veya portakal lezzetlendirici gibi lezzetlendiriciler.

- 20 Enjekte edilebilir bileşimler tipik olarak, enjekte edilebilir steril salin veya fosfat-tamponlu salin veya teknikte bilinen diğer enjekte edilebilir taşıyıcılara dayanmaktadır. Önceden de olduğu üzere, bu tür bileşimlerde Formül (I)'e göre buluşun aktif bileşiği tipik olarak, enjekte edilebilir taşıyıcı ve benzeri olan geriye kalana sahip ağırlıkça yaklaşık %0.05 ila 10 oranında bir minör bileşendir.

- 25 Transdermal bileşimler tipik olarak, genellikle ağırlıkça yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 20, tercihen ağırlıkça %0.1 ila yaklaşık 20, tercihen ağırlıkça yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 10 ve daha tercihen ağırlıkça yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %15 oranında aktif içerik(ler) içeren bir topikal merhem veya krem olarak formüle edilmektedir. Bir merhem olarak formüle edildiğinde, aktif içerikler tipik olarak, ya bir parafin veya bir suyla karıştırılabilir merhem bazıyla birleştirilecektir. Alternatif olarak, aktif içerikler, bir krem, örneğin suda yağ krem bazında formüle edilebilmektedir. Bu tür transdermal formülasyonlar, teknikte iyi bilinmektedir ve genellikle aktif içeriklerin veya formülasyonun stabilitesinin dermal nüfuzunun artırılması için ek içerikler kapsamaktadır. Bilinen tüm transdermal formülasyonlar ve içerikler bu buluşun kapsamına dahil edilmektedir.

Buluşun bir bileşiği aynı zamanda bir transdermal cihazla uygulanabilmektedir. Bu doğrultuda, transdermal uygulamaya, ya hazne veya gözenekli membran tipinde ya da bir katı matris çeşidinde olan bir yama kullanılarak ulaşılabilmektedir.

- 5 Oral olarak uygulanabilir, enjekte edilebilir veya topikal olarak uygulanabilir bileşimlerin yukarıda açıklanan bileşenler yalnızca temsil amaçlıdır. Diğer malzemelerle birlikte proses teknikleri ve benzeri, buraya referansla dahil edilen Remington'nun Pharmaceutical Sciences, 17'inci baskı 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvanya, eserinin 8'inci Kısmında ortaya koyulmaktadır.

10

Buluşun bir bileşiği aynı zamanda, yavaş salınım formlarında veya yavaş salınım ilaç taşıma sistemlerinden uygulanabilmektedir. Temsilci yavaş salınım malzemelerinin bir açıklaması Remington'nun Pharmaceutical Sciences (Remington, 1985) adlı eserinden bulunabilmektedir.

15

Sonraki formülasyon örnekleri, bu buluş doğrultusunda hazırlanabilen temsilci farmasötik bileşimleri göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut buluşu, sonraki farmasötik bileşimlere sınırlandırmaz.

20 **Formülasyon 1 - Tabletler**

Formül (I)'e göre buluşun bir bileşiği, bir yaklaşık 1:2 ağırlık oranında olan bir kuru jelatin bağlayıcı ile bir kuru toz olarak karıştırılabilmektedir. Magnezyum stearatın küçük bir miktarı bir yağlayıcı madde olarak eklenebilmektedir. Karşıdan, bir tablet preste 240-270 mg tablette (tablet başına Formül (I)'e göre buluşun aktif bileşiğini 80-90 mg'ı oluşturulabilmektedir.

25

Formülasyon 2 - Kapsüller

Formül (I)'e göre buluşun bir bileşiği, bir yaklaşık 1:1 ağırlık oranında olan bir nişasta seyreltici ile bir kuru toz olarak karıştırılabilmektedir. Karşıdan, 250 mg'lık kapsüllere (kapsül başına Formül (I)'e göre buluşun aktif bileşiğinin 125 mg'ı doldurulabilmektedir.

30

Formülasyon 3 - Sıvı

Formül (I)'e göre (125 mg) buluşun bir bileşiği, sükroz (1.75 g) ve ksantan sakızı (4 mg) ile

35

karşıstırılabilir ve sonuçta oluşan karışım harmanlanabilmekte, bir No. 10 örgü A.B.D elekten geçirilebilmektedir ve sonrasında suda mikrokristalin selüloz ve sodyum karboksimetilin (11:89, 50 mg) önceden yapılmış bir çözeltisi ile karşıstırılabilir. Sodyum benzoat (10 mg), lezzet ve renk, su ile seyreltilebilmektedir ve karışım mayla eklenebilmektedir. Yeterli su sonrasında karışım ile eklenebilmektedir. Ayrıca yeterli su sonrasında, 5 mL'lik bir toplam hacmin üretilmesi için eklenebilmektedir.

Formülasyon 4 - Tabletler

- 10 Formül (I)'e göre buluşun bir bileşiği, bir yaklaşık 1:2 ağırlık oranında olan bir kuru jelatin bağlayıcı ile bir kuru toz olarak karşıstırılabilir. Magnezyum stearatın küçük bir miktarı bir yağlayıcı madde olarak eklenebilmektedir. Karışım, bir tablet preste 450-900 mg tablette (tablet başına Formül (I)'e göre buluşun aktif bileşiğinin 150-300 mg'ı) oluşturulabilmektedir.

15 Formülasyon 5 - Enjeksiyon

Formül (I)'e göre buluşun bir bileşiği, yaklaşık olarak 5 mg/mL'lik bir konsantrasyona bir tamponlanmış steril salin enjekte edilebilir sulu besiyerde çözündürülebilmekte veya süspansiyon halinde tutulabilmektedir.

20

Formülasyon 6 - Topikal

- 25 Stearil alkol (250 g) ve bir beyaz petrolatum (250 g); yaklaşık 75°C'de eritilebilmektedir ve sonrasında suda çözündürülmüş (yaklaşık 370 g) Formül (I)'e göre buluşun A bileşiğinin (50 g), metilparabenin (0.25 g), poliparabenin (0.15 g), sodyum lauril sülfatın (10 g), ve propilen glikolün (120 g) bir karışımı eklenebilmektedir ve sonuçta oluşan karışım puhtaşıya kadar karşıstırılabilir.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

30

Bir yapılandırılmada, mevcut buluş; ilaçta kullanıma yönelik olarak buluşun bileşiklerini veya buluşun bileşiğini içeren farmasötik bileşimler sağlamaktadır. Özel bir yapılandırılmada, mevcut buluşu, kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik olarak buluşun bileşiklerini veya buluşun bir bileşiğini içeren farmasötik bileşimler sağlamaktadır. Daha özel bir yapılandırılmada, kistik fibrozise bir SIII, II, III, IV ve/veya VI mutasyon yol açmaktadır.

35

Başka bir yapılandırılmada, mevcut buluş, kistik fibrozisin tedavisinde kullanıma yönelik bir ilacın üretiminde kullanıma yönelik olarak buluşun bileşiklerini veya buluşun bir bileşimini içeren farmasötik bileşimler sağlamaktadır. Daha özel bir yapılandırılmada, kistik fibrozise bir Sıfırlı, II, III, IV ve/veya VI mutasyon yol açmaktadır.

Bir yapılandırılmada, mevcut buluş; buluşun bir bileşimini içeren farmasötik bileşimler ve başka bir tedavi edici madde sağlamaktadır. Özel bir yapılandırılmada, diğer tedavi edici madde bir kistik fibrozis tedavi maddesidir. Daha özel bir yapılandırılmada, kistik fibrozise bir Sıfırlı, II, III, IV ve/veya VI mutasyon yol açmaktadır.

Tedavi yönlerinin ek yönteminde, bu buluş, kistik fibrozisten muzdarip olan bir memelinin tedavisinin yöntemlerini sağlamaktadır. bu yöntemler, buna ihtiyacı olan bir hastaya buluşun bir bileşiminin etkili bir miktarında veya burada açıklanan farmasötik bileşimlerden birinin veya daha fazlasının uygulanmasını içermektedir. Daha özel bir yapılandırılmada, kistik fibrozise bir Sıfırlı, II, III, IV ve/veya VI mutasyon yol açmaktadır.

Buluşun bir bileşiği, tek ajan olarak uygulanabilmektedir veya bu bileşik aynı veya bezer tedavi edici etkinliğini gösteren ve bu tür birleştirilmiş uygulama için güvenli ve etkili olduğu belirlenen diğer bileşikler içeren diğer tedavi edici maddeler ile kombinasyon halinde uygulanabilmektedir. Spesifik bir yapılandırılmada, iki (veya daha fazla) maddenin eş uygulaması, her birinin büyük ölçüde düşük dozlarında kullanılması izin vermektedir, böylelikle görülen yan etkileri azaltmaktadır.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği veya buluşun bir bileşimini içeren bir farmasötik bileşim, bir ilaç olarak uygulanabilmektedir. Spesifik bir yapılandırılmada, söz konusu farmasötik bileşim ek olarak bir ek aktif içerik içermektedir.

Bir yapılandırılmada, buluşun bir bileşiği; kistik fibrozisin tedavisine yönelik başka tedavi edici madde ile eş uygulanmaktadır. özel maddeler; antibiyotikler (örneğin, aminoglikosidler, kolistin, aztreonam, siplofloksasin azitromisi), ekspektoranlar (örneğin hipertonic salin, asetilsistein, dornaz alfa, denufosol), CFTR düzelticiler (örneğin VX-809, VX-661, VX-983), pankreas enzim takviyelerini (örneğin, pankreatin, pankrelipaz) içermektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir.

Eş uygulama ile, teknikte uzman kişi tarafından görüleceği üzere, aynı tedavi rejiminin bir parçası olarak hastaya iki veya daha fazla tedavi edici maddenin taşınması herhangi bir araç dahil edilmektedir. İki veya daha fazla maddenin bir tek formülasyonda eş zamanlı olarak uygulanabilmesine karşın bu çok önemli değildir. Maddeler farklı formülasyonlarda ve farklı zamanlarda uygulanabilmektedir.

KİMYASAL SENTETİK PROSEDÜRLER

Genel

Buluşun bileşikler, aşağıdaki genel yöntemler ve prosedürler kullanılarak kolaylıkla ulaşılabilir başlatma malzemelerinden hazırlanabilmektedir. Tipik veya tercih edilen koşulların (yani tepkime sıcaklıkları, süresi, tepkenlerin mol oranları, çözücüler, basınçlar vb.) belirli olduğu durumda, diğer proses koşulları aynı zamanda aksi belirtilmedikçe kullanılabileceği anlaşılabacaktır. Optimum tepkime koşulları kullanılan özel tepkenler veya çözücüler ile değişiklik gösterebilmektedir, ancak bu tür koşullar, rutin optimizasyon prosedürleri ile teknikte uzman kişi tarafından belirlenebilmektedir.

Ek olarak, teknikte uzman kişi tarafından anlaşılacağı üzere, geleneksel koruyucu grupların belirli işlevsel grupların arzu edilmeyen tepkimelere uğramasını önlenmesi için gerekli olabilmektedir. Belirli bir işlevsel gruba yönelik uygun bir koruyucu grubunun bunun yanı sıra koruma ve koruyucu grubun uzaklaştırılmasına yönelik uygun koşulların seçimi teknikte iyi bilinmektedir (Wuts ve Greene, 2012).

Aşağıdaki yöntemler, burada yukarıda ve karşılaştırmalı örneklerle belirlendiği üzere buluşun bir bileşiğinin preparasyonu ile ilgili ayrıntılarla gösterilmektedir. Buluşun bir bileşiği, organik sentez teknik alanında uzman kişi tarafından bilinen veya ticari olarak ulaşılabilir olan başlatma malzemelerinden ve reaktiflerinden hazırlanabilmektedir.

Tüm reaktifler, aksi belirtilmedikçe, tecimsel nitelikliydi ve ek bir saflaştırma olmadan alındığı şekilde kullanılmıştır. Ticari olarak ulaşılabilir anhidrik çözücüler, inert atmosfer altında yürütülen tepkimeler için kullanılmıştır. Reaktif dereceli çözücüler, aksi belirtilmedikçe tüm diğer durumlarda kullanılmıştır. Kolon kromatografisi, silika jel (35-70 µm) üzerinde gerçekleştirilmiştir. İnce katmanlı kromatografi, önceden kaplanmış silika jel F-254 plakaları (kalınlık 0.25 mm) kullanılarak yürütülmüştür. ¹H NMR spektra, Bruker DPX 400 NMR

spektrometrede (400 MHz veya bir Bruker Advance 300 NMR spektrometrede (300 MHz) kaydedilmiştir. ¹H NMR spektra için kimyasal kaymalar (δ), tetrametilsilana (δ 0.00) göre veya iç referans olarak uygun kalın CHCl_3 (δ 7.27), göre milyonda bir birim (ppm) olarak rapor edilmektedir. Çokluluk, tekli (s), ikili (d), üçlü (t), dördü (q), beşli (quin), çoklu (m) ve geniş (br) olarak verilmektedir. Elektrosprey MS spektra, bir Waters platform LC/MS spektrometre üzerinde veya bir Waters Mass detektör 3100 spektrometreye eşlenen Waters Acquity H-Si UPLC ile elde edilmiştir. Kullanılan kolonlar şunlardır Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1mm ID x 50mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1mm ID x 30 mm L, veya Waters Xterra MS 5 μ m C18, 100 x 4.6mm. Yöntemler ya MeCN/H₂O gradyanlar (ya %0.1 TFA ya da %0.1 NH₃ içeren H₂O) ya da MeOH /H₂O gradyanlar %0.05 TFA içeren H₂O) kullanılmaktadır Mikrodalga Sıcaklık, bir Biotage Başlatıcı ile gerçekleştirilmiştir.

Rasemik karışımlar, UV saptama ile bir Agilent HP1100 sistemi üzerinde ayrılmıştır. Kullanılan kolon: Chiralpak 1A (10x250 mm, 5 μ m). Kullanılan çözücüler: *i*-PrOH ve *t*-BME. Alternatif olarak, ayrıca bir SFC2 sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan kolon: Lux Cellulose-4. Kullanılan çözücü: CO₂ ve MeOH. Enantiyomerik saflık, UV saptama ile bir Agilent HP1100 sistem üzerinde saptanmıştır. Kullanılan kolon: Chiralpak IA (4.6x250 mm, 5 μ m). Kullanılan çözücüler: *i*-PrOH ve *t*-BME.

Deney bölümünde kullanılan kimyasalların listesi:

Kısaltma	Tanım
DCM	Diklorometan
DIEA	N,N-diizopropiletilamin
MeCN	Asetonitril
DMF	N,N-dimetilformamid
Cat.	Katalizör miktarı
TFA	Trifloroasetik asit
THF	Tetrahidrofur
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
DMSO	Dimetilsülfoksit
LC-MS	Sıvı Kromatografi- Kütle Spektrometrisi

EtOAc	etil asetat
APCI	atmosferik basıncıta kimyasal iyonizasyon
Rt	tutulum süresi
s	tekli
br s	geniş tekli
m	çoklu yapı
min	dakika

Kısaltma	Tanım
mL	mililitre
µL	mikrolitre
g	gram
mg	miligram
PS-CDI	polimer destekli karbodiimid
PS-trisamin	polimer destekli trizamin
TEA	Trietilamin
mmol	mikromol
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografi
NMP	N-Metilpirrolidon
AcCl	Asetil Klorür
ppm	milyonda bir birim
HOBt	N-hidroksi benzotriazol
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum (O)
XPhos	2-Disikloheksilfosfino-2', 4', 6'-triizopropilbifenil

Kısaltma	Tanım
Cpd	Bileşik

Mtd	Yöntem
Int	Ara madde
MW	Molekül ağırlığı
Mes	Ölçülen molekül ağırlığı
NA	Aktif değil
Pd(dppf)Cl ₂ .D CM	1,1'- Bis(difenilfosfino)ferrose n-paladyum(II)diklorür diklorometan
µm	mikrometre

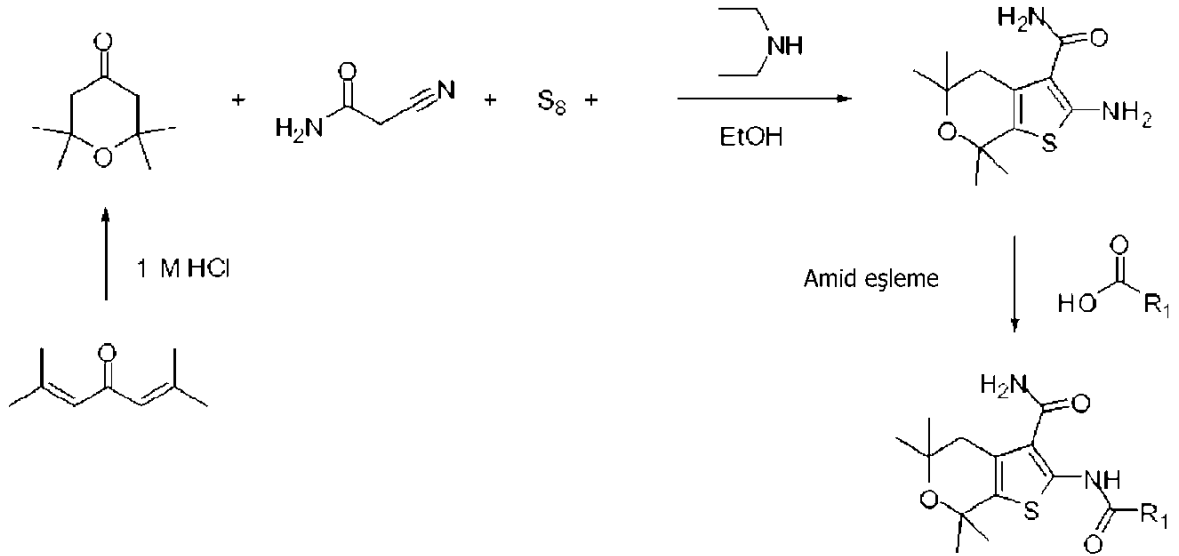
Kısaltma	Tanım
<i>tBME</i>	<i>tert</i> -Bütilmetileter
<i>i</i> PrOH	<i>izo</i> -Propanol
SEM-C1	2- (Trimetilsilil)etoksimetil klorür
DIBAL-H	Diizobütilalüminyum hidrit
DMA	dimetilasetamid
NaOEt	sodyum etoksit
chir sep	Kiral ayırma
<i>t</i> BuOLi	lityum <i>tert</i> -bütoksit

BULUŞUN BİLEŞİĞİNİN SENTETİK PREPARASYONU

Örnek 1. Genel sentetik yöntemler

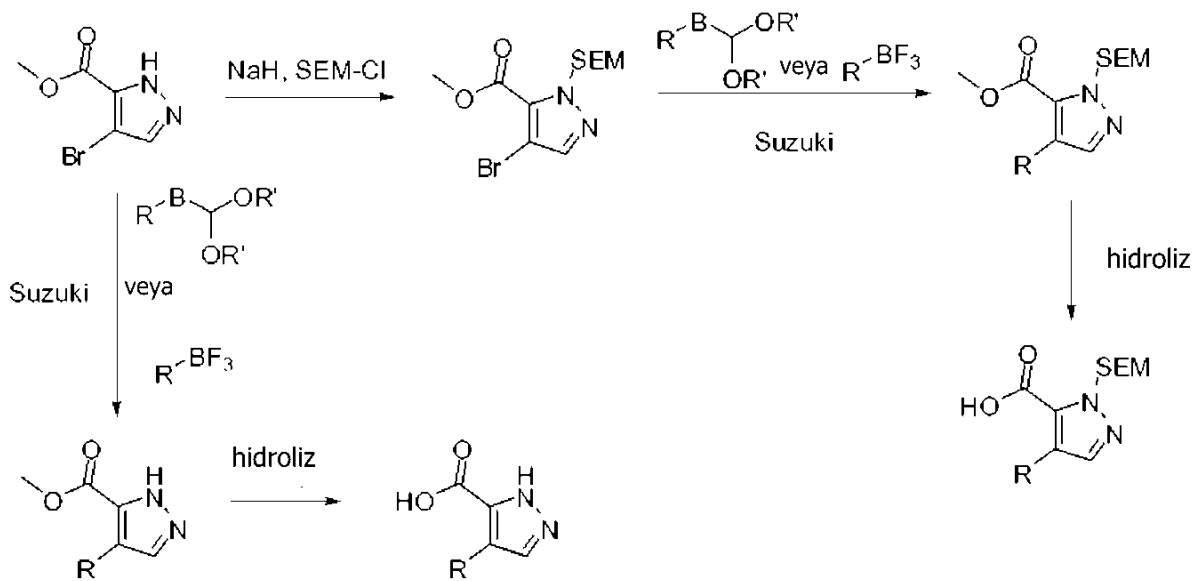
- 5 Buluşun bileşikleri ve karşılaştırmal örnekler, aşağıdaki şemalara göre üretilebilmektedir.

Şema 1: çekirdeğin ve sonraki amid eşlemesinin sentezi

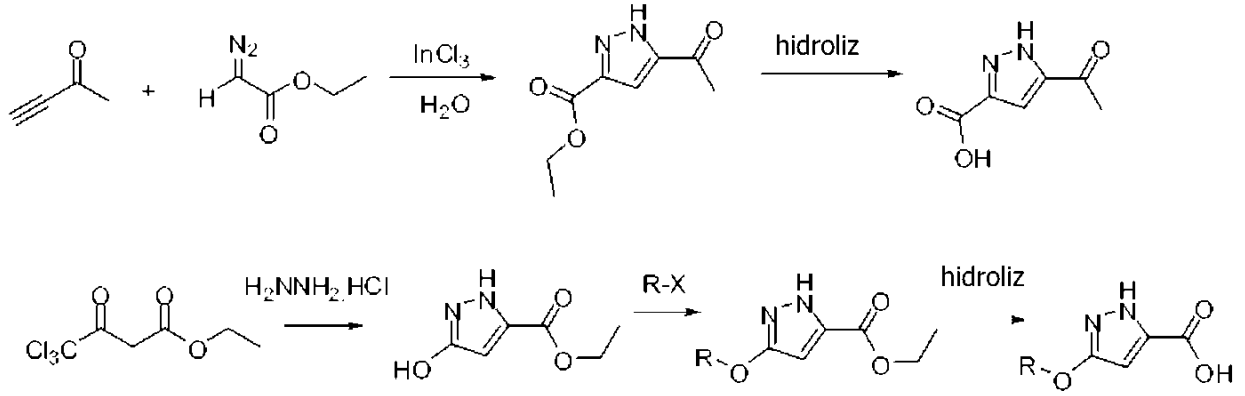


10

Şema 2: 4-ikameli pirazol türevlerinin sentezi

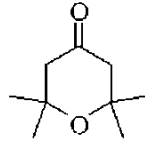


Şema 3: 3-ikameli pirazol türevlerinin sentezi



5 Örnek 2. Ara maddelerin sentezi

Ara madde 2: 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-on



10

Foron veya 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-on (1 eşdeğer), bir 1 M HCl çözeltisi ile karıştırılmaktadır ve elde edilen emülsiyon, 6 gün boyunca 40°C 'de karıştırılmaktadır. Su fazı DCM ile çalkalanmaktadır ve organik faz, konsantre edilmektedir ve arzu edilen ürünün

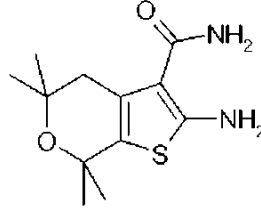
15

Ara madde 2'nin alternatif sentezi

Bir 20 L reaktör, sulu 6M HCl ile yüklenmektedir ve 30°C 'ye ısıtılmaktadır. Eriyik Foron, tamamlanmaya kadar 3 saate kadar 40°C 'de kuvvetli bir şekilde karıştırılarak eklenmektedir. Sonuçta oluşan çözelti sonrasında 30°C 'ye soğutulmaktadır ve 4 x 1 L DCM ile çalkalanmaktadır. Birleştirilmiş organik fazlar, doymuş NaHCO_3 çözeltisi (400 mL) ile yıkanmaktadır ve Na_2SO_4 üzerinde kurutulmaktadır. Sonuçta oluşan ham karışım sonrasında vakum altında konsantre edilmektedir ve son olarak damıtma ile

25

Aramadde 3: 2-Amino-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksilik asit amit



Yol 1:

- 5 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-on (Aramadde 2, 1 eşdeğeri) içeren bir şişeye, siyanoasetamit (1 eşdeğeri), sülfür (0.9 eşdeğeri) ve dietilamin (1.1 eşdeğeri) ilave edilir. EtOH ardından ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 40°C'de gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon su ile seyreltilir ve buharlaştırma yoluyla kısmen konsantre edilir ve böylece katı çöktürülmesi sağlanır ve bu filtreleme vasıtasıyla ayrıştırılır. Kek ardından ile yıkanır su ve
- 10 hekzan ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Aramadde 3'ün alternatif sentezi 1

- 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-on'dan (Aramadde 2, 1 eşdeğeri) başlayarak,
- 15 siyanoasetamit (1.1 eşdeğeri) ve morfolin (1.5 eşdeğeri) EtOH içinde 80°C'de atmosfer altında 6 saatlik işleminden sonra, karışım soğutmaya bırakılır ve sülfür (1.1 eşdeğeri) ilave edilir. Ardından, karışım gece boyunca 80°C'de 24 saat ardından in vacuo olarak konsantre edilir ve doymuş NH₄Cl ve NaHCO₃ ile ekstrakte edilir. Organik evre müteakiben MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve in vacuo olarak konsantre edilir. Elde
- 20 edilen tortu son olarak sütun kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır.

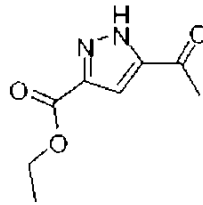
Aramadde 3'ün alternatif sentezi 2

- 20L cam reaktör bir mekanik karıştırıcı (400 dds) ve bir reflaks yoğunlaştırıcı ile donatılmış olup bu 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-4H-piran-4-on (Aramadde 2) (1.466 kg, 9.01 mol, 1 eşdeğeri) ve 2-siyanoasetamit (1.363 kg, 1.8 eşdeğeri) ve müteakiben salt EtOH (4.5 L) ve morfolin (0.706 kg, 0.9 eşdeğeri) ile doldurulur. Elde edilen nihai süspansiyon 23 saat boyunca 75°C'de (dahili sıcaklık) 23 saat sonra, sülfür (0.26 kg, 0.9 eşdeğeri) 75°C'de bir kısım olarak ilave edilir ve elde edilen nihai süspansiyon tekrar 90 dakika boyunca karıştırılır ve bu aşamadan sonra elde edilen nihai çözelti 20°C'ye soğutulur. Ardından, tüm çözelti in vacuo olarak konsantre edilir (50 mbar / 45°C) ve böylece katı bir tortu elde edilir.
- 30

Su (13.5 L) 75°C'de bir kışım olarak ilave edilir ve karışım 22°C'ye soğutulur. Karıştırma işlemi (700 dds, 22°C'de) 2.5 saat sürdürülür. Katılar filtreleme vasıtasıyla ayrıştırılır, vakumlama yöntemi ile kurutulur, ve müteakiben vakumlu fırın içinde 40°C'de 3 gün boyunca kurutulur ve böylece arzu edilen ürün elde edilir.

5

Aramadde 7: 5-Asetil-1H-pirazol-3-karboksilik asit etil ester

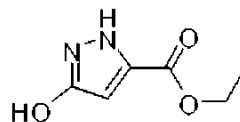


10

Büt-3-in-2-on (Aramadde 5, 1 eşdeğeri) ve diazo-asetik asit etil ester (Aramadde 6, 1.1 eşdeğeri) su içindeki InCl_3 (0.2 eşdeğeri) çözeltisine ilave edilir ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Elde edilen nihai organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece arzu edilen ürün elde edilir.

15

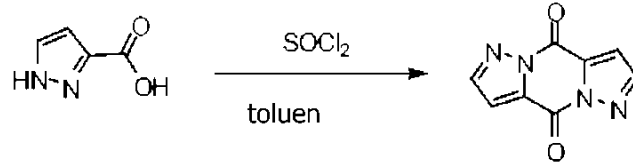
Aramadde 9: 5-Hidroksi-2H-pirazol-3-karboksilik asit etil ester



4,4-Trikloro-3-okso-bütirik asit etil ester (Aramadde 8, 1 eşdeğeri) ve $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1.1 eşdeğeri) EtOH içinde karıştırılır. Elde edilen nihai karışım gece boyunca reflaks edilmektedir. Karışım ardından buharlaştırılır ve elde edilen ham ürün kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece Aramadde 9 ve 5-etoksi-2H-pirazol-3-karboksilik asit etil ester elde edilmektedir (Aramadde 10).

25

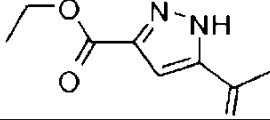
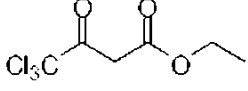
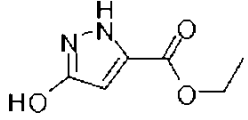
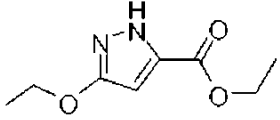
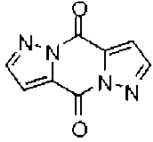
Aramadde 11: Dipirazolo[1,5-a; 1', 5'-d]pirazin-4,9-diyon



10 g (89 mmol) pirazol karboksilik asit tolüen (100 mL) içinde oda sıcaklığında süspanse edilir. Ardından, 2 eşdeğer tanyonil klorür ilave edilir, ve müteakiben katalitik miktarda DMF (0.5 ml) eklenir. Karışım 1 saat boyunca 75°C’de karıştırılır 1 saat sonra 70 °C’de, reaksiyon 5 oda sıcaklığında soğutulur, katımateryal filtrasyon yöntemiyle toplanır tolüen ile yıkanır ve DCM içinde tekrar süspanse edilir. Trietilamin (2 eşdeğer) ilave edilir ve süspansiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Ürün filtrasyon yöntemiyle toplanır DCM ile yıkanır ve 40°C’de vakum altında ile yıkanır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

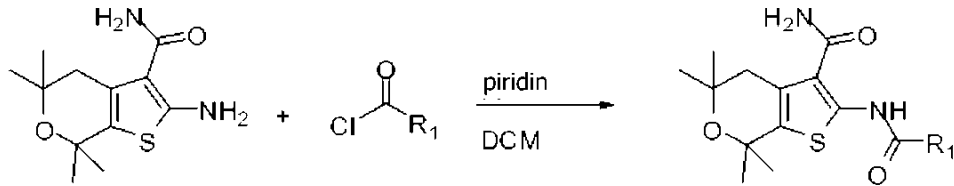
Tablo I. Buluşun bileşiğine yönelik örnek aramaddeleri

Aramadde	Yapı	SM	MW	Mes
1		Ticari olarak temin edilebilir	138	139
2		Ticari olarak temin edilebilir veya Aramadde 1	156	157
3		Aramadde 2	254	238
4		Ticari olarak temin edilebilir	205	205-207
5		Ticari olarak temin edilebilir	68	NA
6		Ticari olarak temin edilebilir	114	NA

7		Aramadde 5, Aramadde 6	182	183
8		Ticari olarak temin edilebilir	69	NA
9		Aramadde 8	156	157
10		Aramadde 8	184	185
11		Ticari olarak temin edilebilir	188	

Örnek 3. Buluşun Bileşiğinin Preparasyonuna yönelik Genel Sentetik Yöntemler

Yöntem A1: Asit klorürler ile amit eşlemesi

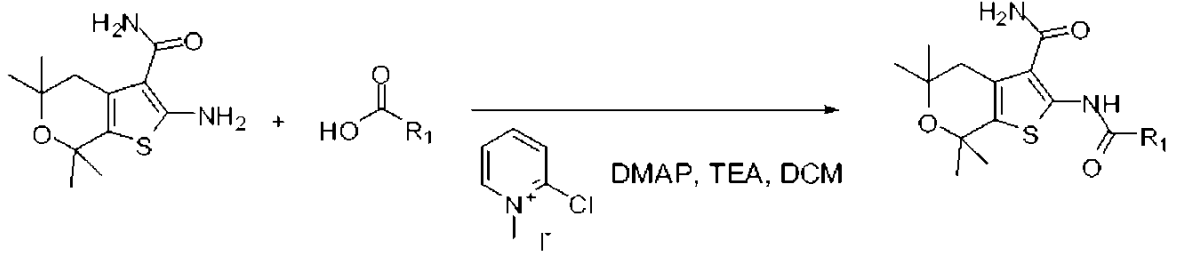


5

Amino-tiyofen (1 eşdeğeri) DCM ve piridin (1.5 eşdeğeri) ile karıştırılır. Bu karışım buz banyosu içinde soğutulur. Asit klorür (1.15 eşdeğeri), Yöntem B ile elde edilmiş ve ticari bir kaynaktan temin edilmiş olup, DCM içinde çözündürülür ve bu karışıma ilave edilir. İlave etme işlemi tamamlandıktan sonra, buz banyosu kaldırılır ve elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında 1-2 saat karıştırılır. Karışım ardından buharlaştırılır ve tortu preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

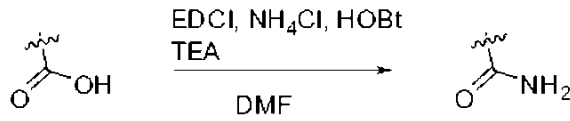
10

Yöntem A2: Mukaiyama eşlemesi



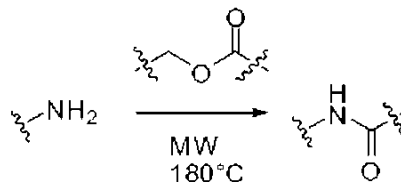
Reaksiyon tankı DCM içinde yer alan mino-tiyofen (1 eşdeğeri), karboksilik asit (2 eşdeğeri), DMAP (0.5 eşdeğeri), TEA (4 eşdeğeri) ve 2-kloro-1-metilpiridinyum iyodür (2 eşdeğeri) ile doldurulur. Karışım 50°C'de 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım soğutulur, DCM ile seyreltilir ve sulu NaHCO₃ ile yıkanır. Organik evre MgSO₄ üzerinde kurutulur. Buharlaştırma neticesinde ham tortu elde edilir ve bu preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

10 **Yöntem A3: Temel amit oluşumu**



Asit (1 eşdeğeri) DMF içinde çözündürülür ve NH₄Cl (2 eşdeğeri), TEA (2 eşdeğeri), HOBT (1.5 eşdeğeri) ve EDC (1.5 eşdeğeri) ilave edilir. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Karışım EtOAc ile seyreltilir ve tuzlu su ile yıkanır. Organik evre buharlaştırılır ve elde edilen ham preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

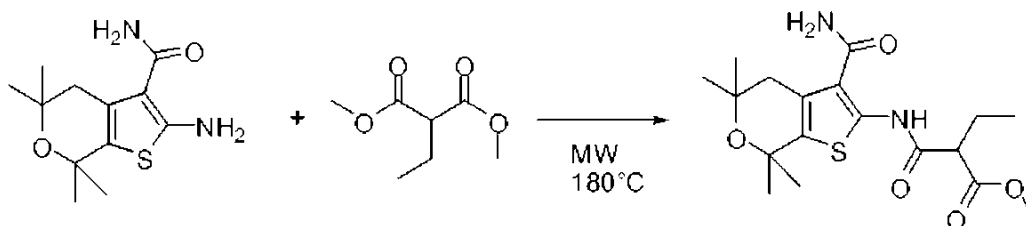
20 **Yöntem A4: Esterlerle amit eşleşmesi**



Amin (1 eşdeğeri) ester (10 eşdeğeri) ile karıştırılır ve elde edilen nihai karışım yüksek sıcaklıkta (180°C veya daha fazla) bir mikodalga fırında 30 dakika sonra, karışım

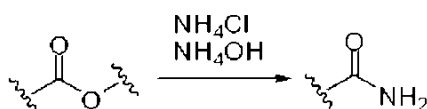
EtOAc ile seyreltilir ve tuzlu su ile yıkanır. Organik evrenin buharlaştırılmasında bir sonraki adımda bu şekilde kullanılan bir tortu elde edilir.

Betimleyici örnek: 2-(3-Karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)-bütirik asit metil ester



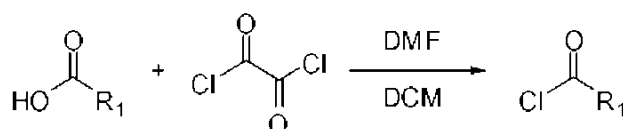
Amin (100 mg, 0.39 mmol) 2-Etil-malonik asit dimetil ester (0.6 mL, 3.99 mmol) ile karıştırılır ve elde edilen nihai karışım 180°C bir mikodalga fırında 30 dakika sonra, karışım EtOAc ile seyreltilir ve tuzlu su ile yıkanır. Organik evrenin buharlaştırılmasında bu şekilde kullanılan bir tortu elde edilir.

Yöntem A5: Amit oluşumu



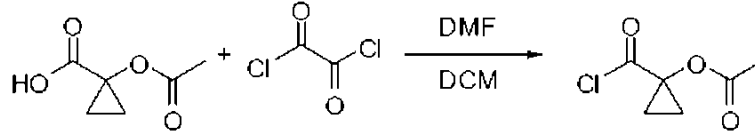
Ester (1 eşdeğeri) NH₄Cl (spatula) ve çözeltisi NH₄OH ile karıştırılır. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında reaksiyon tamamlanmaya kadar karıştırılır. Karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik katman ardından kurutulur ve buharlaştırılır. Arzu edilen ürün kromatografik saflaştırma vasıtasıyla elde edilir.

Yöntem B: Asit klorür oluşumu.



[0234] Asit (1 eşdeğeri) DCM içinde çözündürülür ve oksalil klorür (10 eşdeğeri) ve birkaç damla DMF ile uygulamaya alınır. Karışım 45°C'de sızdırmaz bir tüp içinde 1.5 saat boyunca karıştırılır. Karışım ardından buharlaştırılır ve ham ürün bu şekilde kullanılır.

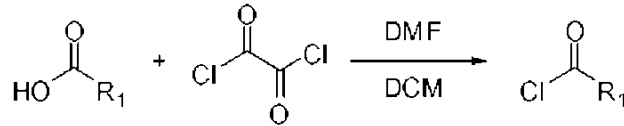
5 **Betimleyici örnek: Asetik asit 1-klorokarbonil-siklopropil ester**



- 10 Çözeltisi 1-asetoksi-siklopropankarboksilik asit (100 mg, 0.69 mmol) DCM içinde yer alan (1 mL) oksalil klorür (0.59 mL, 6.9 mmol) ve bir damla DMF ile uygulamaya alınır ve ardından 45°C'de sızdırmaz bir tüp içinde 1 saat boyunca karıştırılır. Solvent ve artan oksalil klorür buharlaştırılır (DCM ile birkaç kere yıkanır) ve böylece asit klorür (72.7 mg) elde edilir, ve bu bir sonraki adımda bu şekliyle kullanılır.

15

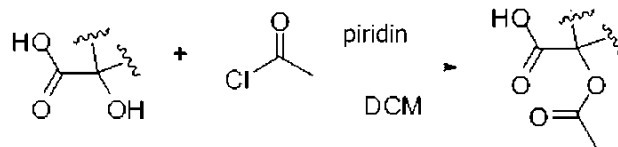
Yöntem B2: Asit klorür oluşumu.



- 20 Asit (1 eşdeğeri) DCM içinde çözündürülür ve oksalil klorür (10 eşdeğeri) ve birkaç damla DMF ile uygulamaya alınır. Karışım 45°C'de sızdırmaz bir tüp içinde 1.5 saat boyunca karıştırılır. Karışım ardından buharlaştırılır ve ham ürün bu şekilde kullanılır.

Yöntem C1: Hidroksi-asitlerin asetil koruması

25

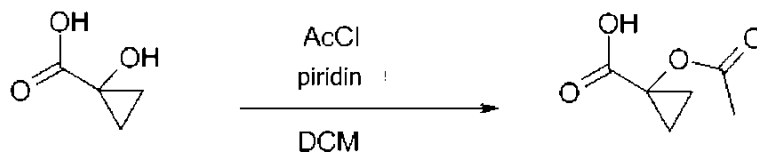


Alkol (1 eşdeğeri) piridin (1.2 eşdeğeri) ve DCM ile karıştırılır ve elde edilen nihai çözelti

0°C'de soğutulur. AcCl (1 eşdeğeri) damla şeklinde ilave edilmesinden sonra, karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır, karışım ardından sulu NH₄Cl ile yıkanır ve sulu evre DCM ile iki kere ekstrakte edilir. Birleştirilen organik evreler MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

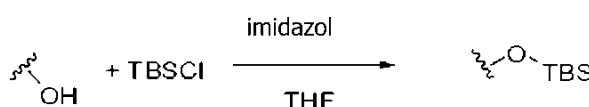
5

Betimleyici örnek: 1-Asetoksi-siklopropankarboksilik asit



- 10 3 mL DCM içinde yer alan 1-hidroksi-siklopropankarboksilik asit (100 mg, 0.98 mmol) ve piridin (100 µL) çözeltisi 0°C'ye soğutulur. 3 mL DCM içinde yer alan asetil klorür (80 µL, 1.18 mmol) çözeltisi ardından damla şeklinde buz gibi soğuk karışıma ilave edilir. İlave etme işleminden sonra, elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında 3 saat boyunca karıştırılır. Ardından, karışım doymuş NH₄Cl ile yıkanır. Sulu evre DCM ile iki kere ekstrakte edilir.
- 15 Birleştirilen organik evreler birleştirilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir, ve buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün bu şekliyle kullanılır.

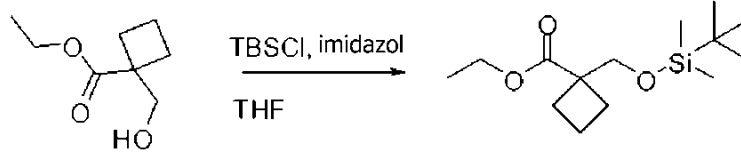
Yöntem C2: Hidroksil grupların TBS koruması



20

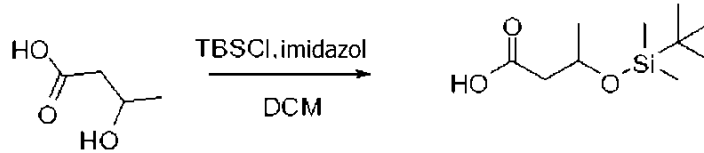
- Alkol (1 eşdeğeri) kuru THF içinde 0°C'de çözündürülür. İmidazol (1.4 eşdeğeri) ve TBSCl (1.2 eşdeğeri) ilave edildikten sonra, çözelti 0°C'de 30 dakika boyunca karıştırılır. Karışım ardından oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Buharlaştırma sayesinde bir tortu elde edilir ve bu da EtOAc içinde çözündürülür. Bu organik evre NH₄Cl ile ekstrakte edilir. Organik evre ardından Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.
- 25

Betimleyici örnek: 1-(tert-Bütil-dimetil-silaniloksimetil)-siklobütan karboksilik asit etil ester



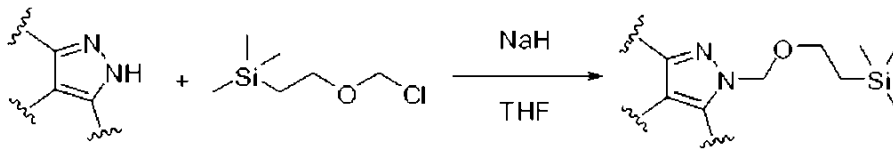
Alkol (400 mg, 2.5 mmol) kuru THF içinde çözündürülür (4 mL). Çözelti 0°C'te soğutulur ve imidazol (238 mg, 3.5 mmol) ve TBSCl (457 mg, 3.0 mmol) ilave edilir. 30 dakika sonra, karşın oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımından in vacuo olarak konsantre edilir, ve tortu EtOAc içinde tekrar çözündürülür. Bu organik evre NH₄Cl ile ekstrakte edilir. Organik evre ardından Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

10 *Betimleyici örnek: 3-(tert-Bütil-dimetil-silaniloksi)-bütirik asit*



3-Hidroksi-bütirik asit (500 mg, 4.8 mmol) kuru DCM (48 mL) içinde yer alan TBSCl (1.5 g, 10.1 mmol) karışımında çözündürülür. Elde edilen nihai karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Elde edilen nihai süspansiyon ardından filtre edilir ve elde edilen tortu DCM ile yıkanılır ardından Et₂O içinde karıştırılır ve filtre edilir. Elde edilen filtrat buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün bu şekliyle kullanılır.

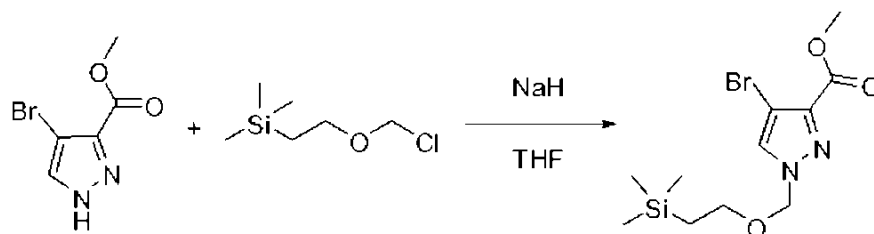
20 *Yöntem C3: Pirazolların SEM koruması*



Pirazol (1 eşdeğeri) kuru THF içinde 0°C'de çözündürülür. NaH (1.5 eşdeğeri) ilave edildikten sonra, karışım 0°C'de N₂ atmosferi altında 30 dakika boyunca karıştırılır. Ardından, SEM-Cl (1.5 eşdeğeri) yavaşça ilave edilir ve elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Müteakiben, karışım su ile yıkanılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre izol

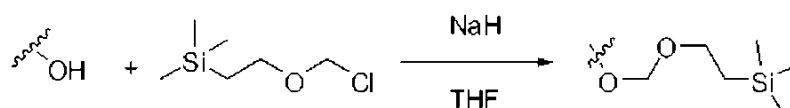
edilir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

Betimleyici örnek: 4-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit metil ester



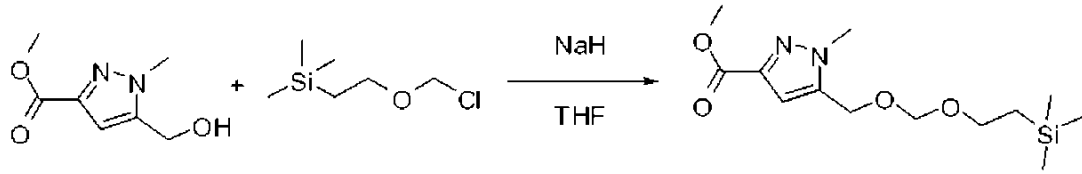
Pirazol (Aramadde 4, 2 g, 9.76 mmol) kuru THF içinde (20 mL) 0°C'de çözündürülür. NaH (ağırlıkça %60, 584 mg, 14.6 mmol) ilave edildikten sonra, karışım 0°C'de N₂ atmosferi altında 30 dakika boyunca karıştırılır. Ardından, SEM-Cl (2.58 mL, 14.6 mmol) yavaşça ilave edilir ve elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Müteakiben, karışım su ile ıslatılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre izole edilir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

Yöntem C4: Alkollerin SEM koruması



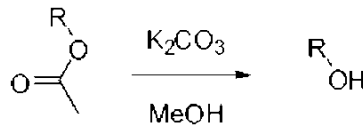
Alkol (1 eşdeğeri) kuru THF içinde 0°C'de çözündürülür. NaH (1.3 eşdeğeri) ilave edildikten sonra, karışım 0°C'de N₂ atmosferi altında 30 dakika boyunca karıştırılır. Ardından, SEM-Cl (1.2 eşdeğeri) yavaşça ilave edilir ve elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Eğer herhangi bir başlangıç materyali kalmıyorsa, ilave NaH ve SEM-Cl ilave edilir. Son olarak, karışım su ile ıslatılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre izole edilir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

Betimleyici örnek: 1-Metil-5-(2-trimetilsilanil-etoksimetoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit metil ester



Ticari olarak temin edilebilir alkol (170 mg, 1 mmol) ile başlayarak, kuru THF (2 mL) içinde
 5 yer alan çözelti 0°C'de hazırlanan NaH (ağırlık cinsinden %60, 44 mg, 1.3 mmol) ilave
 edildikten sonra, karışım 0°C'de N₂ atmosferi altında 30 dakika boyunca karıştırılır. Ardından,
 SEM-Cl (0.212 mL, 1.2 mmol) yavaşça ilave edilir ve elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında
 gece boyunca karıştırılır. Farklı miktardaki NaH (22 mg, 0.65 mmol) ve SEM-Cl (0.1 mL, 0.6
 eşdeğeri) ilave edilir ve reaksiyon bu aşamada 80°C'de 4 saat karıştırılır. Son olarak, karışım
 10 su ile ıslatılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre izol edilir, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur,
 filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece bu şekilde kullanılan bir tortu elde edilir.

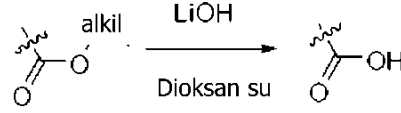
Yöntem D1: Asetil korumasının kaldırılması



Asetil ester (1 eşdeğeri) MeOH içinde çözündürülür ve K₂CO₃ (2 eşdeğeri) ile uygulamaya
 alınır ve oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. İlave K₂CO₃ (2 eşdeğeri) ilave edilir ve elde
 edilen karışım 60°C'de ilave 5 saat ısıtılır. Buharlaştırma neticesinde preparatif kromatografi
 20 vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir.

K₂CO₃'nin MeOH içinde kullanılması yerine, alternatif olarak, bir MeOH-su karışımında
 yer alan LiOH (3 eşdeğeri) kullanılabilir.

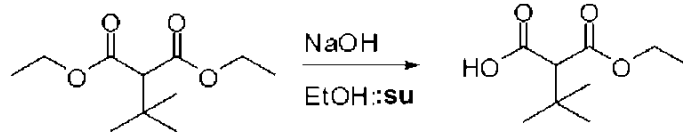
Yöntem D2: Ester hidrolizi



Ester (1 eşdeğeri) LiOH (3 eşdeğeri) ile dioksan:su karışımı (2:1) içinde karıştırılır. Karışım 40°C'de 3 saat boyunca karıştırılır. Buharlaştırma sonucunda sulu evre elde edilir ve bu pH = 1 değerine asitleştirilir. Bir süspansiyon oluşturulur ve bu filtre edilir ve böylece arzu elde edilen ürün katı olarak elde edilir.

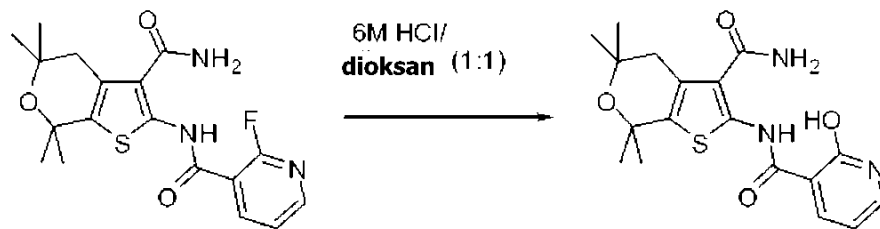
Arzu edilen asit, EtOAc veya DCM ile ekstraksiyon sayesinde ayrışa izole edilebilir. Organik solventin kurutulması ve buharlaştırılması ardından asit elde edilir ve bu şekilde kullanılabilir. LiOH yerine, NaOH ayrışa kullanılabilir. Dioksan, MeOH ve EtOH gibi sui le karıştırılabilir diğer organik solventler ile ikame edilebilir.

Betimleyici örnek: 2-tert-Bütıl-malonik asit monoetil ester



Ticari olarak temin edilebilir 2-tert-bütıl-malonik asit dietil ester (1 g, 4.6 mmol) EtOH içinde (7 mL) çözündürülür. 1N NaOH çözeltisi (5.06 mL, 5.06 mmol) ilave edilir ve elde edilen nihai karışım 40°C'de gece boyunca karıştırılır. Ardından, karışım pH = 1 değerine HCl ile asitleştirilir. EtOAc ile yapılan ekstraksiyon neticesinde MgSO₄ üzerinde kurutulmuş organik bir evre elde edilir, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Yöntem D3: Pridon Hidrolizi



2-floropiridin 6 M HCl_{aq} ve dioksan karışımında çözündürülür. Karışım 6 saat 70°C'de Sıfır Buharlaştırma neticesinde sulu evre elde edilir ki bu doymuş K₂CO₃ çözeltisi ile Sıfır Elde edilen süspansiyon filtre edilir ve böylece bir kat elde edilir ve bu su ile yıkanır. Bu kat MeOH ile öğütülmesi neticesinde arzu elde edilen ürün elde edilir.

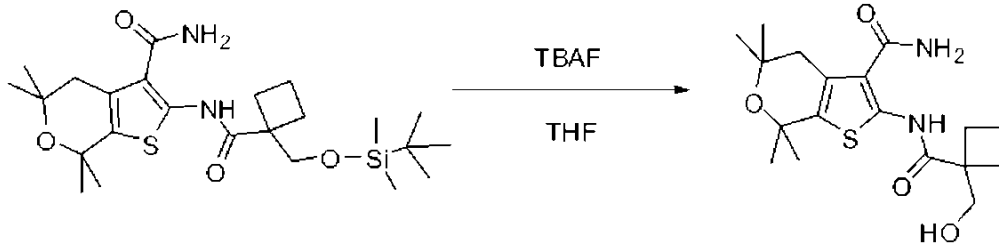
5

Yöntem D4: TBS korumasının kaldırılması



10 Silil-eter (1 eşdeğeri) kuru THF içinde çözündürülür ve bu çözelti 0°C'de soğutulur. TBAF (1.1 eşdeğeri) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Çözelti doymuş NH₄Cl çözeltisi ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir.

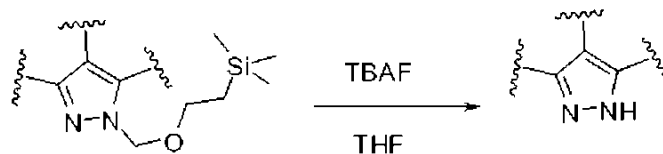
15 *Betimleyici örnek: 2-(1-(hidroksimetil)siklobütankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit*



20 Silil-eter (474 mg, 0.99 mmol) kuru THF (1.5 mL) içinde çözündürülür ve bu çözelti 0°C'de soğutulur. TBAF (1.09 mL 1 M çözeltisi, THF içinde, 1.08 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Çözelti doymuş NH₄Cl çözeltisi ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Yöntem D5: Pirazolların SEM korumasının kaldırılması

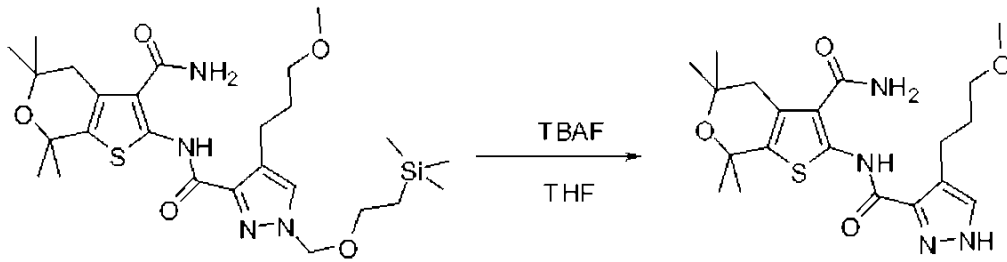
25



SEM korumalı pirazol (1 eşdeğeri) THF içinde TBAF (THF içinde 1 M çözeltisi, 3 eşdeğeri) ile birlikte çözündürülür. Elde edilen nihai çözelti 70°C'de gece boyunca sızdırmaz bir mikrodalga tüp içinde atlatmosfer altında 50000 mbar'dan, reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve elde edilen ham EtOAc ile seyreltilir. Organik evre tuzlu su ile ekstrakte edilir ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir.

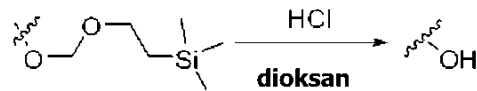
Betimleyici örnek: N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoksipropil)-1H-pirazol-3-karboksamit

10



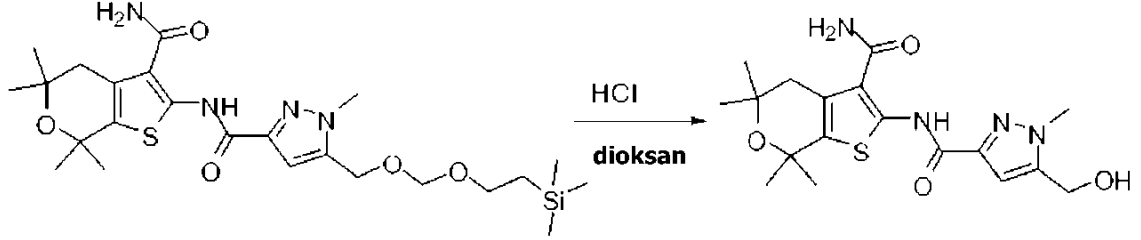
SEM korumalı pirazol (25 mg, 0.046 mmol) THF (1 mL) içinde TBAF (THF içinde 1 M çözeltisi, 136 µL, 0.438 mmol) ile birlikte çözündürülür. Elde edilen nihai çözelti 70°C'de gece boyunca sızdırmaz bir mikrodalga tüp içinde atlatmosfer altında 50000 mbar'dan, reaksiyon karışımı buharlaştırılır ve elde edilen ham EtOAc ile seyreltilir. Organik evre tuzlu su ile ekstrakte edilir ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

20 **Yöntem D6: Alkollerin SEM korumasının kaldırılması**



SEM korumalı alkol (1 eşdeğeri) dioksan içinde çözündürülür ve dioksan çözeltisi (1 eşdeğeri) içinde yer alan 4M HCl bu karışığa ilave edilir. 50°C'de 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre Na₂SO₄ kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir ham ürün elde edilir.

Betimleyici örnek: *N*-(3-karbamoil-5,5, 7, 7-tetrametil-4*H*-tiyeno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(hidroksimetil)-1-metil-pirzol-3-karboksamit

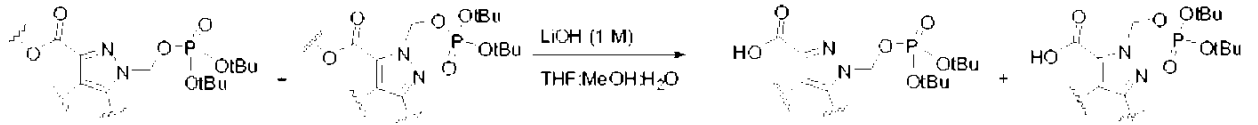


5

SEM korumalı alkol (523 mg, 1 mmol) dioksane içinde çözündürülür (10 mL) ve dioksane çözeltisi (0.25 mL, 1 mmol) içinde yer alan 4 M HCl bu karışıma ilave edilir. 50°C'de 1 saat boyunca karıştırıldıktan sonra, karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir ham ürün elde edilir.

10

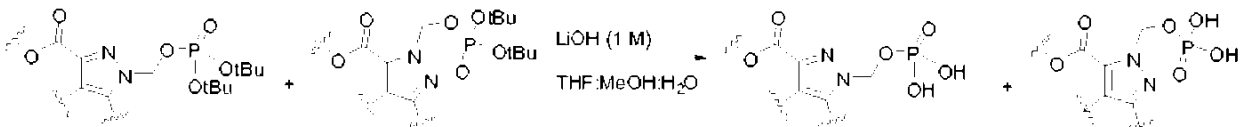
Yöntem D7: Ester hidrolizi



15 THF:MeOH:H₂O içinde yer alan ester (1 eşdeğeri) çözeltisine, LiOH (1 eşdeğeri) ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 45°C'de karıştırılır. Ardından, reaksiyon karışımı su ile seyreltilir ve LiOH (1M solution) pH = 10 değeri elde edilinceye kadar ilave edilir. Sulu katman CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilir ve bu aşamadan sonra sulu evre 1M HCl çözeltisi kullanılarak pH = 3 değeri elde edilinceye kadar asitleştirilir. EtOAc ile yapılan ekstraksiyon neticesinde kurutulan ve buharlaştırılan bir organik evre elde edilir ve böylece bu şekilde kullanılan ham ürün elde edilir.

20

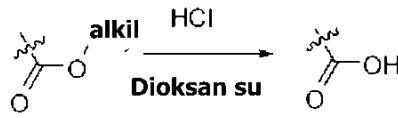
Yöntem D8: fosfat ester hidrolizi



25

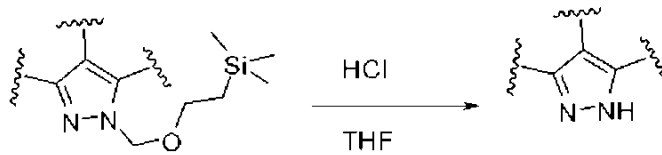
Fosfat ester (1 eşdeğeri) aseton ve H₂O (1:1) karışımında çözündürülür ve 40°C'de gece boyunca karıştırılır. Karışım ardından kısmen buharlaştırılır ve elde edilen sulu evre sulu NH₄OH çözeltisi ile baz hale getirilir. Bu çözelti DCM ile ekstrakte edilir. Sulu çözelti ardından H₂O içinde 12 M HCl kullanılarak asitleştirilir. EtOAc ile yapılan ekstraksiyon neticesinde kurutulan ve buharlaştırılan bir organik evre elde edilir. Elde edilen ham preparatif kromatografi vasıfıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir. Preparatif kromatografi kullanılarak, 2 regio-izomerler ayrıştırılabilir.

10 **Yöntem D9: ester hidrolizi**



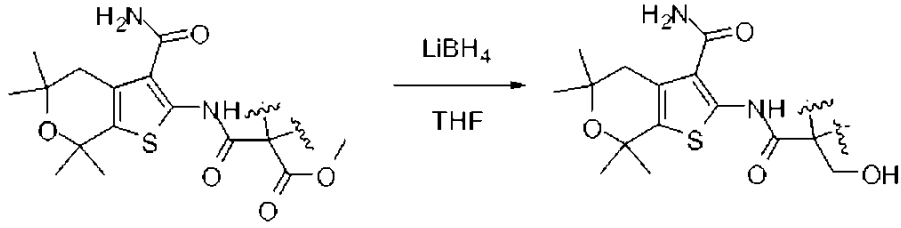
Ester 2 M HCl_{aq}:dioksan (1:1) karışımına ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 70°C'de gece boyunca karıştırılır. Arzu elde edilen ürün EtOAc veya DCM benzeri organik solventlerle ekstrakte edilerek elde edilebilir. Alternatif olarak, arzu elde edilen ürün reaksiyon karışımından buharlaştırılması ile elde edilebilir ve kromatografi vasıfıyla elde edilen ham ürün saflaştırılır.

Yöntem D10: HCl kullanılarak pirazolların SEM korumasının kaldırılması



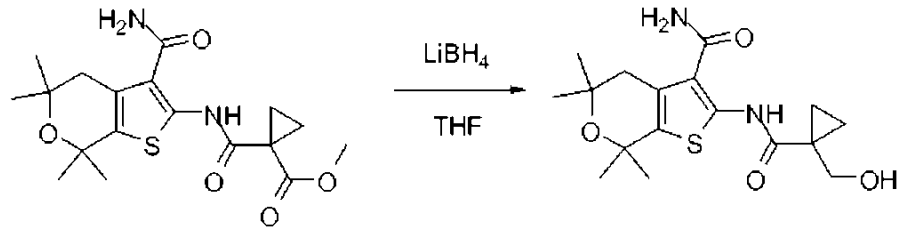
SEM korumalı pirazol (1 eşdeğeri) THF içinde çözündürülür ve dioksan çözeltisi (3 eşdeğeri) içinde yer alan 4M HCl bu karışımına ilave edilir. Karışım 50°C'de karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında, karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır ve böylece kromatografi vasıfıyla saflaştırılan bir ham ürün elde edilir ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Yöntem E₁: LiBH₄ ile ester azaltma



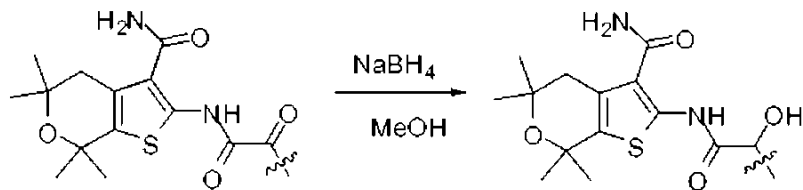
Ester (1 eşdeğeri) LiBH_4 (3 eşdeğeri) ile birlikte bir şişe içinde tartılır. Şişe buzlu banyo içine yerleştirilir ve müteakiben kuru THF ilave edilir. Solvent ilave edildiğinde, karışım oda sıcaklığında karıştırılır. 4 saat sonra, diğer 3 eşdeğer LiBH_4 ilave edilir ve reaksiyon karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Ardından, reaksiyon 2 M HCl ile asitlenir. Organik solvent buharlaştırılır ve elde edilen karışım DCM ile ekstrakte edilir. Organik evre in vacuo olarak konsantre edilir, ve tortu preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır.

10 *Betimleyici örnek: 2-(1-(hidroksimetil)siklopropankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit*



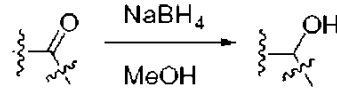
Ester (900 mg, 2.34 mmol) LiBH_4 (153 mg, 7.02 mmol) ile birlikte bir şişe içinde tartılır. Şişe bir buz banyosu içine yerleştirilir ve kuru THF (20 mL) yavaşça ilave edilir. 5 dakika karıştırıldıktan sonra, buz banyosu kaldırılır ve karışım oda sıcaklığında karıştırılır. 4 saat sonra, bir diğer LiBH_4 (153 mg, 7.02 mmol) kısım karışım oda sıcaklığında ilave edilir. Karışım ardından gece boyunca karıştırılır. Reaction müteakiben 2 M HCl ile asitlenir. THF'nin buharlaştırılmasından önce bir sulu evre elde edilir ki bu DCM ile ekstrakte edilir. Organik evre in vacuo olarak konsantre edilir, ve tortu preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır.

Yöntem E₂: NaBH_4 Keton azaltma

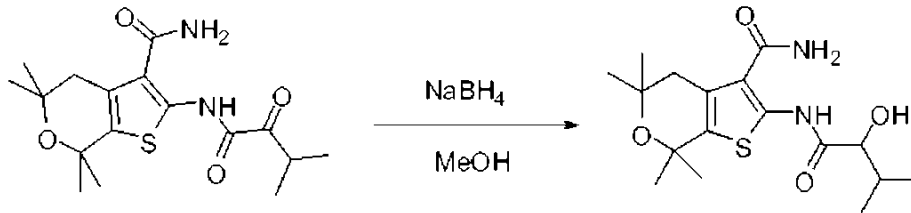


Keton (1 eşdeğeri) MeOH içinde çözündürülür ve elde edilen nihai çözelti 0°C'de soğutulur. NaBH₄ (2 eşdeğeri) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon su ile sıtılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre buharlaştırılır ve elde edilen tortu preparatif kromatografi vasıfıyla saflaştırılır ve böylece arzu edilen bileşik elde edilir.

Aynı yöntem aldehit azaltımına da uygulanabilir



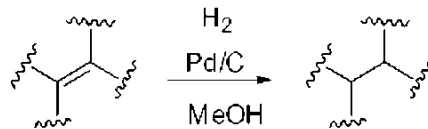
10 *Betimleyici örnek: 2-(2-hidroksi-3-metilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit*



Keton (338 mg, 0.96 mmol) MeOH içinde çözündürülür (3.3 mL) ve elde edilen nihai çözelti 0°C'de soğutulur. NaBH₄ (67 mg, 1.92 mmol) ilave edilir ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon su ile sıtılır ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik evre buharlaştırılır ve elde edilen tortu preparatif kromatografi vasıfıyla saflaştırılır ve böylece arzu edilen bileşik elde edilir.

Enantiyomer olarak saf olan bileşik şiral sütun üzerinde saflaştırılma ile elde edilir.

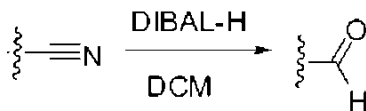
Yöntem E₃: H₂ ve Pd/C ile alken azaltım



Alken (1 eşdeğeri) MeOH içinde Pd/C (ağır cinsinden %10, 0.1 eşdeğeri) ile birlikte çözündürülür ve H₂ balonu uygulanır. Karışım oda sıcaklığında reaksiyon tamamalandıca

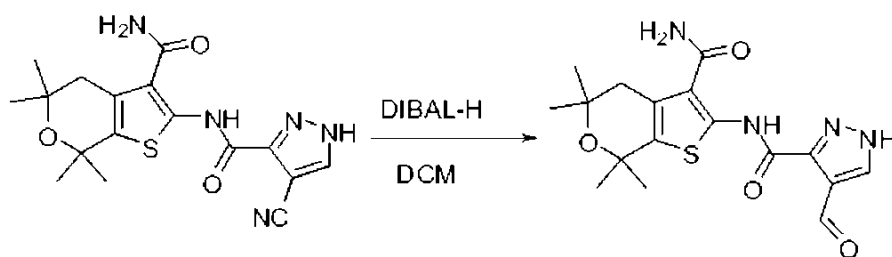
kadar karıştırılır. Karışım ardından selit üzerinde filtre edilir ve elde edilen nihai sıvı konsantre edilir ve böylece bu şekliyle kullanılan veya preparatif kromatografi ile saflaştırılan bir tortu elde edilir.

5 **Yöntem E₄: DIBAL-H ile nitril azaltma**



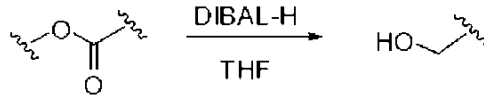
Nitril (1 eşdeğeri) DCM içinde çözündürülür ve elde edilen nihai çözelti soğutulur -78°C'de N₂ atmosferi altında. Bu karışım, hekzan (1 M, 4 eşdeğeri) içinde yer alan DIBAL-H çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon -78°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır, bu aşamadan sonra oda sıcaklığına alınarak soğutulur. Gece boyunca karıştırıldıktan sonra, ilave DIBAL-H ilave edilir (başlangıç nitrilin dönüşümüne bağlı olarak). Ardından, karışım su ve Rochelle tuzu ile satırılır. DCM ile ekstraksiyon neticesinde organik evre elde edilir ve bu kurutulur ve silika üzerinde filtre edilir. Buharlaştırma sonrasında bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

Betimleyici örnek: 4-Formil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit



Nitril (250 mg, 0.67 mmol) DCM içinde çözündürülür (4 mL) ve elde edilen nihai çözelti -78°C'de N₂ atmosferi altında soğutulur. Bu karışım, hekzan (1 M, 2.68 mL, 2.68 mmol) içinde çözeltisi DIBAL-H ilave edilir. Reaksiyon -78°C'de 15 dakika boyunca karıştırılır, bu aşamadan sonra oda sıcaklığına alınarak soğutulur. Gece boyunca karıştırıldıktan sonra, ilave DIBAL-H (2 mL, 2 mmol) -78°C'de ilave edilir. Çözelti oda sıcaklığına alınarak soğutulur ve ilave 1 saat daha karıştırılır. Ardından, karışım su ve Rochelle tuzu ile satırılır. DCM ile ekstraksiyon neticesinde organik evre elde edilir ki bu kurutulur ve silika üzerinde filtre edilir. Buharlaştırma sonrasında bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

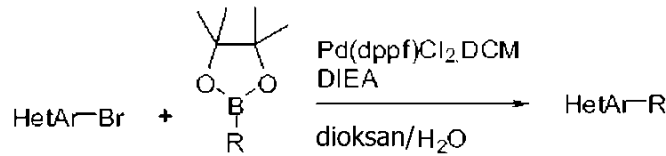
Yöntem E₅: DIBAL-H ile ester azaltma



5

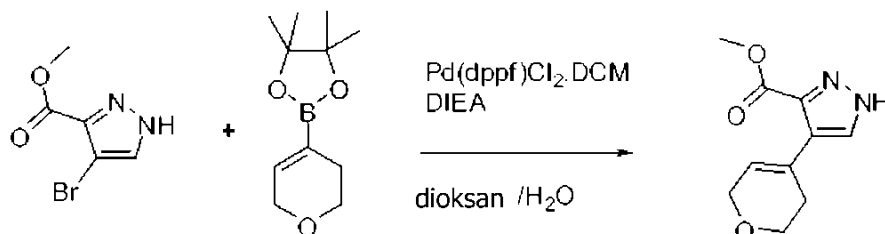
Ester (1 eşdeğeri) kuru THF içinde -78°C'de çözündürülür. Hekzan (2.2 eşdeğeri) içinde DIBAL-H karışım damla şeklinde atlatmosfer altında karışma ilave edilir. Karışım 10 dakika boyunca -78°C'de karıştırılır ve bu aşamadan sonra karışım oda sıcaklığına getirilmesi sağlanır. Eğer reaksiyon tamamlanmıyorsa, ilave eşdeğer DIBAL-H ilave edilebilir. Ardından, karışım sulu HCl (2M) ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fraksiyonlar kurutulur ve buharlaştırılır. Elde edilen ham ürün bu şekliyle kullanılır veya kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

15 Yöntem F₁: Suzuki eşleşmesi



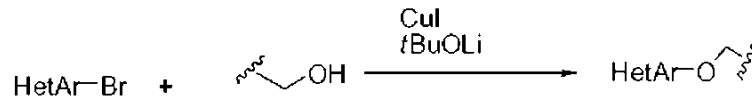
Heteroaril bromür (1 eşdeğeri) boronik ester (1.25 eşdeğeri), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.07 eşdeğeri) ve DIEA (2.5 eşdeğeri) ile dioksan:su karışım (2:1) içinde karıştırılır. Reaksiyon karışım reaksiyon tamamlanmaya kadar 110°C'de 5 saat DCM ile seyreltme neticesinde su ile yıkanan organik bir evre elde edilir. Ardından, organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan veya preparatif kromatografi ile saflaştırılan bir tortu elde edilir.

25 Betimleyici örnek: 4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-karboksilik asit metil ester



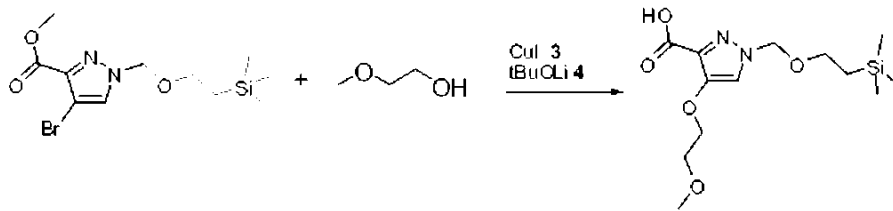
Pirazol (Aramadde 4, 200 mg, 0.976 mmol) boronik ester (256 mg, 1.22 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (56 mg, 0.068 mmol) ve DIEA (425 µL, 2.43 mmol) ile dioksan:su karışımı (2:1, 3 mL) içinde karıştırılır. Reaksiyon karışımı 110°C'de mikrodalga içinde 2 saat boyunca 5 DCM ile seyreltme neticesinde su ile yıkanan organik bir evre elde edilir. Ardından, organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan ham ürün elde edilir veya preparatif kromatografi ile saflaştırılır.

10 **Yöntem F₂: Alkollerin Cu katalizörlü eşlemesi**



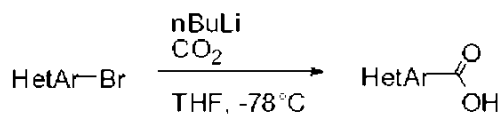
Heteroaril bromür (1 eşdeğeri) CuI (0.05 eşdeğeri) ve tBuOLi (3.0 eşdeğeri) ile karıştırılır. Alkol solvent olarak kullanılır. Reaksiyon karışımı 120°C'de mikrodalga içinde reaksiyon 15 tamamlanıncaya kadar iletir. Karışım su ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Organik katman kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan veya kromatografi vasıtasıyla saflaştırılan bir ham ürün elde edilir.

20 **Betimleyici örnek:** 4-(2-Metoksi-etoksi)-1-(2-trimetilsilanil-etoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit



Pirazol (1.10 g, 3.28 mmol) etilen glikol (6 mL) ile karıştırılır. CuI (31 mg, 0.164 mmol) ve tBuOLi (789 mg, 9.85 mmol) ilave edilir. Karışım 120°C'de mikrodalga içinde reaksiyon 25 tamamlanıncaya kadar iletir. Reaksiyon sırasında, ester hidrolize edilir. Ardından, karışım doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile seyreltilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Sulu katman pH = 7 değeri elde edilinceye kadar asitleştirilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Bu organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan ham ürün elde edilir.

Yöntem F₃: Karboksilasyon

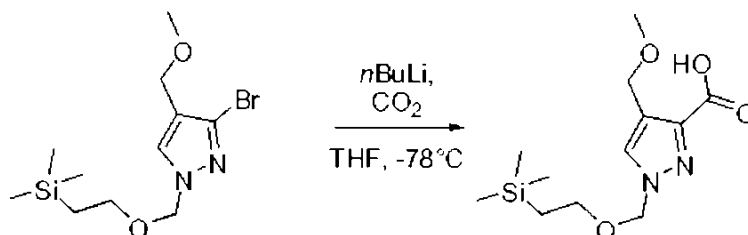


5

Heteroaril bromür (1 eşdeğeri) kuru THF içinde -78°C'de çözündürülür. Hekzan (1.2 eşdeğeri) içinde nBuLi karışım damla şeklinde bu karışım ilave edilir. 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, CO₂ gazı karışım içinde fokurdattırılır. Karışım oda sıcaklığına getirilir ve su ile sıfatılır. Sulu karışım pH~10 değerine getirilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Sulu katman daha sonra pH ~3 değerine getirilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Elde edilen nihai organik fraksiyon kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan ham ürün elde edilir.

10

Betimleyici örnek: 4-Metoksimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit

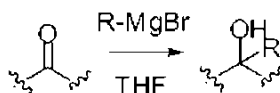


15

Pirazol (161 mg, 0.5 mmol) kuru THF içinde (3 mL) -78°C'de çözündürülür. Hekzan (2.5 M hekzan içinde, 240 µL, 0.6 mmol) içindeki nBuLi karışım damla şeklinde bu karışım ilave edilir. 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, CO₂ gazı karışım içinde fokurdattırılır. Karışım oda sıcaklığına getirilir ve su ile sıfatılır. Sulu karışım pH~10 değerine getirilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Sulu katman daha sonra pH ~3 değerine getirilir ve EtOAc ile ekstrakte edilir. Elde edilen nihai organik fraksiyon kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece bu şekliyle kullanılan ham ürün elde edilir.

20

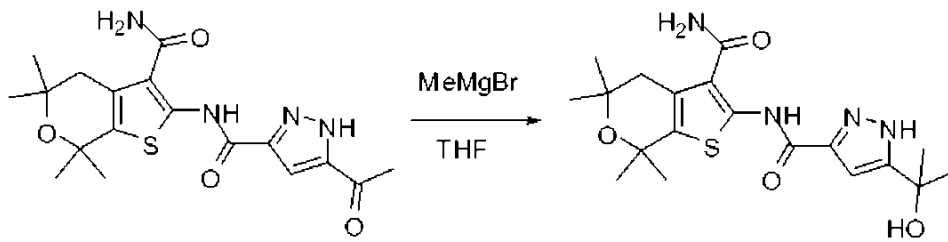
25 Yöntem G₁: Grignard



Karbonil (1 eşdeğeri) kuru THF içinde N₂ atmosferi altında çözündürülür. Bu çözelti - 78°C'de soğutulur, bu aşamadan sonra organomagnezyum bromür çözeltisi (4 eşdeğeri) ilave edilir. İlave etme işleminden sonra, reaksiyonun oda sıcaklığına getirilmesi sağlanır. Ardından, 5 karşımlık su ile 5 ml ve doymuş NH₄Cl çözeltisi ile seyreltilir. EtOAC ile ekstraksiyon işlemi neticesinde organik bir evre elde edilir ve bu kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır.

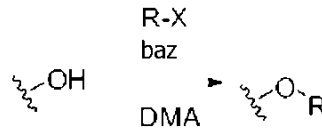
Betimleyici örnek: N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroksi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-karboksamit

10



Karbonil (98 mg, 0.25 mmol) kuru THF içinde N₂ atmosferi altında çözündürülür. Bu çözelti - 78°C'de soğutulur, bu aşamadan sonra MeMgBr (3 M / eter içinde, 0.33 mL, 1 mmol) ilave edilir. İlave etme işleminden sonra, reaksiyon oda sıcaklığına getirilmesi sağlanır. Ardından, 15 karşımlık su ile 5 ml ve doymuş NH₄Cl çözeltisi ile seyreltilir. EtOAC ile ekstraksiyon işlemi neticesinde organik bir evre elde edilir ve bu kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır. Elde edilen ham preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

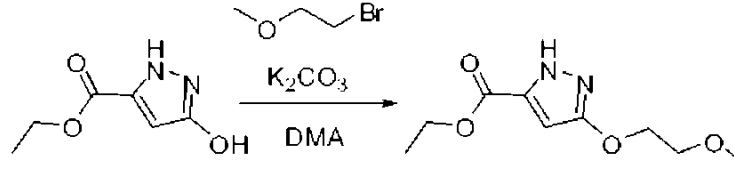
20 **Yöntem H₁: Alkollerin alkilasyonu**



25 Alkol (1 eşdeğeri), alkilatlayıcı ajan (1 eşdeğeri) ve baz (1.2 eşdeğeri) karşımlık DMA içinde karıştırılır. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Ardından, karşımlık su ile 5 ml ve tuzlu su ile seyreltilir. EtOAC ile ekstraksiyon işlemi neticesinde organik bir evre elde edilir ve bu kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır. Elde edilen ham ürün

bu şekliyle kullanılır.

Betitleyici örnek: 5-(2-Metoksi-etoksi)-2H-pirazol-3-karboksilik asit etil ester

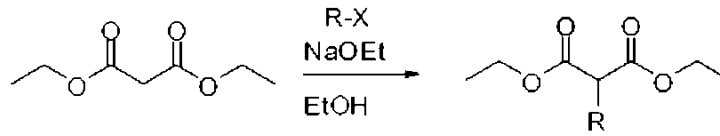


5

Alkol (79 mg, 0.5 mmol), 1-bromo-2-metoksi-etan (47 µL, 0.5 mmol) ve K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol) karışımında DMA içinde karıştırılır (1 mL). Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Ardından, karışım su ile sıtılır ve tuzlu su ile seyreltilir. EtOAc ile ekstraksiyon işlemi neticesinde organik bir evre elde edilir ve bu kurutulur, filtre edilir ve buharlaştırılır. Elde edilen tortu bu şekliyle kullanılır.

10

Yöntem H₂: Malonik esterlerin alkilasyonu

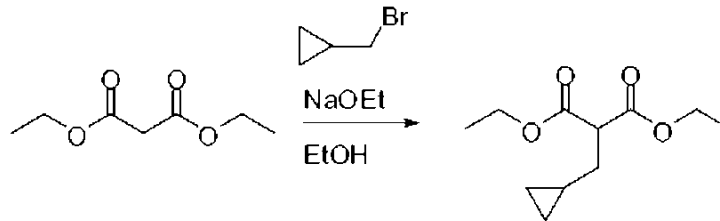


15

NaOEt (1.1 eşdeğeri) çözeltisi EtOH içinde 0°C'de karıştırılır. Dietil malonat (1 eşdeğeri) arzu edilen alkilatlayıcı ajan (1.1 eşdeğeri) ile birlikte bu karışımına ilave edilir. Buz banyosu erimiye bırakılır ve karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Ardından, karışım su ile sıtılır ve ile ekstrakte edilir eter. Organik evre iskurutulur ve buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün bu şekliyle kullanılır.

20

Betitleyici örnek: 2-Siklopropilmetil-malonik asit dietil ester



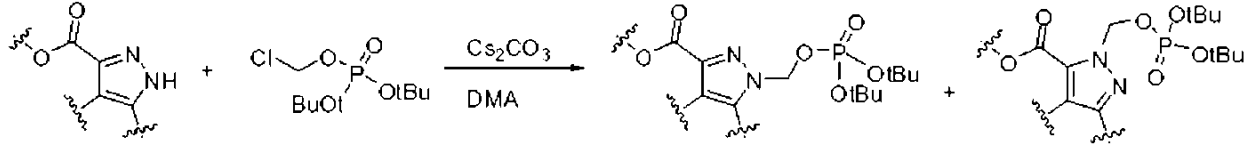
25

NaOEt çözeltisi EtOH içinde (2.7 M, 2.6 mL, 6.9 mmol) 0°C'de soğutulur ve dietilmalonat

(0.95 mL, 6.2 mmol) 1.5 mL EtOH ile birlikte ilave edilir. Bromo metil siklopropa (0.67 mL, 6.9 mmol) müteakiben ilave edilir. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında 5 gün boyunca karıştırılır. Karışım ardından su ile seyreltilir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün bu şekliyle kullanılır.

5

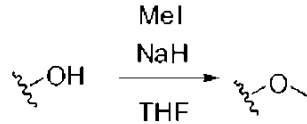
Yöntem H3: Pirazol halkasının alkilasyonu



- 10 Fosforik asit di-tert-bütıl ester klorometil ester (1 eşdeğeri) pirazol (1 eşdeğeri) ve CS_2CO_3 (1.25 eşdeğeri) ile birlikte DMA içinde çözündürülür. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Su ile seyreltme neticesinde EtOAc ile ekstrakte edilmiş sulu evre elde edilir. Elde edilen organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün bu şekliyle kullanılır.

15

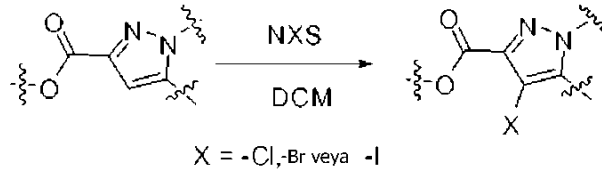
Yöntem H4: Alkollerin metilasyonu



- 20 Alkol (1 eşdeğeri) karışım kuru THF içinde çözündürülür ve 0°C'de soğutulur. NaH (1.2 eşdeğeri) kısım kısım olarak ilave edilir. Elde edilen nihai karışım 10 dakika boyunca 0°C'de karıştırılır ve bu aşamadan sonra MeI (1.2 eşdeğeri) ilave edilir. Son olarak, buz banyosu kaldırılır ve karışım oda sıcaklığında karıştırılır. Su ile seyreltikten sonra, karışım EtOAc ile ekstrakte edilir. Birleştirilen organik fraksiyonlar kurutulur ve buharlaştırılır. Elde edilen ham ürün bu şekliyle kullanılır ve kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

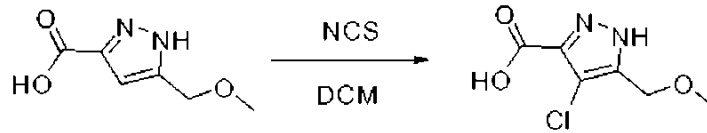
30

Yöntem I1: NXS kullanılarak halojenasyon



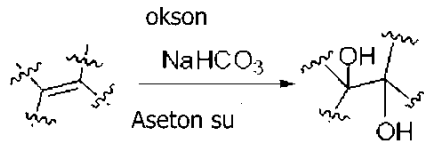
Pirazol (1 eşdeğeri) ve N-halo sukkinimit (NXS) (1.2 eşdeğeri) çözeltisi 55°C'de gece boyunca karıştırılır. Dönüşüme bağlı olarak, ilave NXS eşdeğeri gece boyunca karıştırıldıktan sonra ilave edilebilir. Karıştırma sulu evre ve organik evre arasında kısımlama yapıldıktan sonra işleme alınır. Organik evre ardından kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece ya bu şekliyle ya da kromatografi ile saflaştırılmış bir tortu kullanılır.

Betimleyici örnek: 4-Kloro-5-metoksimetil-1H-pirazol-3-karboksilik asit



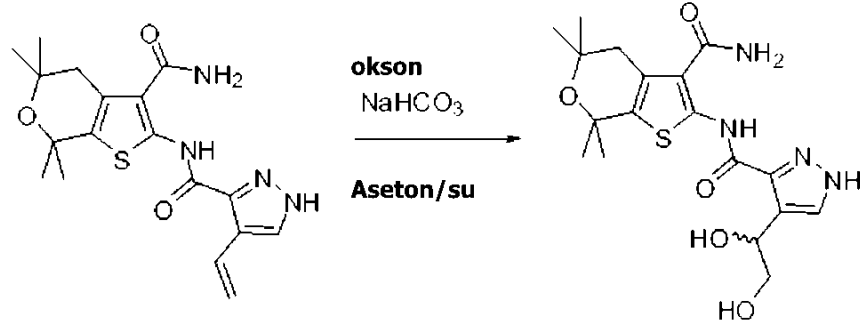
Ticari olarak temin edilebilir pirazol (156 mg, 1 mmol) ve NCS (160 mg, 1.2 eşdeğeri) çözeltisi 55°C'de gece boyunca karıştırılır. İlave 31 mg (0.2 mmol) NCS ilave edilir ve karıştırma 55°C'de ilave 4 saat bekletilir. Karıştırma ardından 1M LiOH çözeltisi ile seyreltilir ve EtOAc ile yıkanır. Ardından, sulu evre 2 M HCl çözeltisi ile pH = 1 değerine gelecek şekilde asitleştirilir. EtOAc ile yapılan ekstraksiyon neticesinde kurutulan ve buharlaştırılan bir organik evre elde edilir ve böylece bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

Yöntem J₁: Alkenin diol'a oksidasyonu



Okson (2 eşdeğeri) ve NaHCO₃ (4 eşdeğeri) asetone:su karışımı (4:1) içinde yer alan alken (1 eşdeğeri) çözeltisine ilave edilir. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılır. Dönüşüme bağlı olarak, ilave okson ve NaHCO₃ karışımına gece boyunca karıştırıldıktan sonra ilave edilebilir. Karıştırma ardından konsantre edilir, EtOAc ile seyreltilir ve çözeltisi Na₂SO₃ ve su ile yıkanır. Organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi ile saflaştırılmış ya da bu şekliyle kullanılan bir tortu elde edilir.

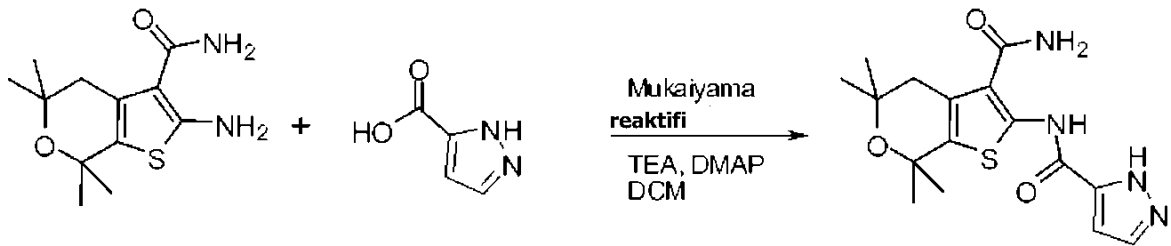
Betimleyici örnek: *N*-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroksietil)-1H-pirazol-3-karboksamit



- 5 Okson (395 mg, 0.64 mmol) ve NaHCO₃ (108 mg, 1.28 mmol) aseton:su karışımı (4:1, 3 mL) içinde yer alan alken (120 mg, 0.32 mmol) çözeltisine ilave edilir. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldıktan sonra, ilave okson ve NaHCO₃ karışımına ilave edilir. Karışım ilave 4 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım ardından konsantre edilir, EtOAc ile seyreltilir ve Na₂SO₃ çözeltisi ve su ile yıkanır. Organik evre kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılmış bir tortu elde edilir ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Örnek 4. Buluş konusu bileşiklerin preparasyonu için betimleyici örnekler

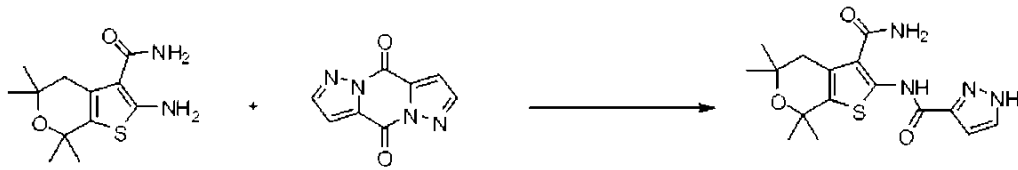
- 15 **Bileşik 2:** *N*-(3-karbamoil-5,5, 7, 7-tetrametil-5, 7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-*c*]piran-2-il)-1H-pirazol-5-karboksamit



- 20 Aramadde 3 (15 g, 59 mmol) ve 2H-pirazol-3-karboksilik asit (9.9 g, 88 mmol) DCM içinde (250 mL) süspanse edilir. Mukaiyama reaktifi (2-kloro-1-metilpiridinyum iyodür) (18.1 g, 71 mmol), TEA (24.7 mL, 177 mmol) ve DMAP (3.6 g, 29 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 40°C'de gece boyunca karıştırılır ve ardından soğutulur. Karışım buharlaştırılır ve elde edilen ham ürün 1 M HCl çözeltisi içinde süspanse edilir. 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra, süspansiyon filtre edilir ve elde edilen çökelti izol edilir. Bu çökelti 0.1 M sitrik asit çözeltisi

içinde tekrar süspanse edilir. Tekrar, filtreleme ile çökelti elde edilir. Üçüncü bir öğütme işlemi yapılır ve bu işlemde solvent olarak eter kullanılır ve böylece filtrasyon ile çökelti elde edilir. Son olarak, çökelti (13.6 g) EtOH içinde süspanse edilir (816 mL) ve reflaksta süspansiyona, 65 mL DMF ilave edilir ve berrak bir çözelti elde edilir. Çözelti 275 mL'ye konsantre edilir ve 0°C'de soğutulur. Bir süspansiyon elde edilir, katı filtreleme vasıtasıyla ayrıştırılır ve kek kurutulur böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

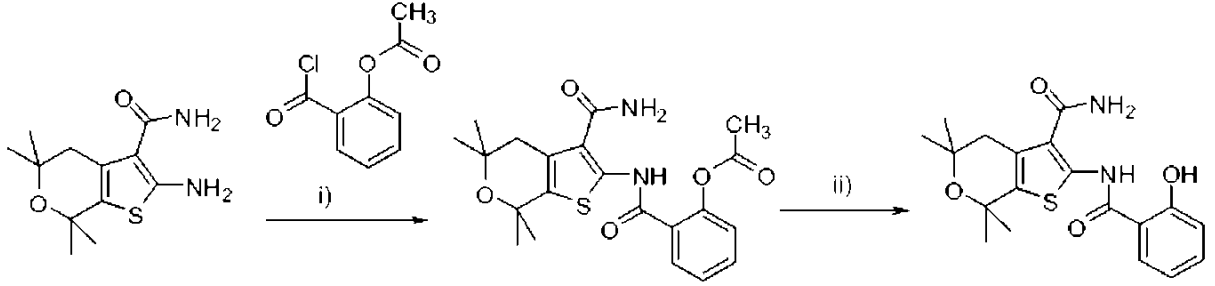
Alternatif yol



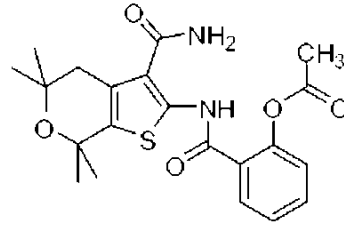
DMAc (6 L) içinde yer alan aramadde 3'ün karışımı (400 dds) 600 g (2.36 mol) çözeltisi, ortam sıcaklığında 1.3 eşdeğer Aramadde 11'e ilave edilir. Elde edilen bu nihai süspansiyona, oda sıcaklığında, DIPEA (618 mL, 1.5 eşdeğeri) küçük porsiyonlar halinde 5 dakika içinde ilave edilir. Elde edilen nihai süspansiyon 80 °C'ye ısıtılır ve bu sıcaklıkta 18 saat boyunca karıştırılır. Elde edilen nihai karışım 15°C'ye soğutulur ve sulu doymuş NH₄Cl çözeltisi (7.5 L) 30 dakikada ilave edilir ve böylece dahili sıcaklık 15-24 °C arasında tutulur. Elde edilen nihai katı ürün filtreleme vasıtasıyla toplanır ve su (7.5 L) ile mekanik karıştırma yaparak (600 dds) 30 dakika öğütülür. Elde edilen nihai süspansiyon filtre edilir ve elde edilen nihai katı MTBE (8 L) içinde mekanik karıştırma yaparak 45 dakika boyunca öğütülür. Elde edilen nihai katı filtreleme vasıtasıyla ayrıştırılır ve vakumlu fırında kurutulur.

Son olarak, katı etanol içinde sıcak öğütme yoluyla saflaştırılır. Böylece, ham katı salt EtOH (16 L) içinde 1.5 saat boyunca 78 °C'de süspanse edilir. Süspansiyon 20 °C'ye soğutulur ve müteakiben ilave 1 saat daha karıştırılır. Katı ürün filtrasyon yöntemiyle toplanır 500 mL ve tekrar 200 ml salt EtOH ile yıkanır ardından kurutulur ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

Bileşik 3: 2-(2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit



Adım i): 2-(2-asetoksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit sentezi

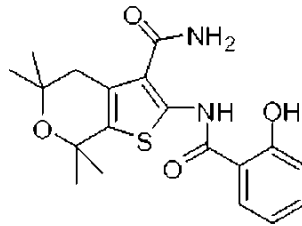


5

5 mL DCM içindeki aramadde 2 (112 mg, 0.44 mmol) ve piridin (53µL, 0.66 mmol) çözeltisi, 0°C'ye soğutulur, 5 mL DCM içinde asit klorür (114 mg, 0.57 mmol) çözeltisi ile damla şeklinde uygulamaya alınır. Elde edilen nihai karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Karışım doymuş NaHCO₃ ile yıkanır ve sulu evre DCM ile iki kere ekstrakte edilir. Organik evreler birleştirilir, kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece ham ürün that bu şekliyle kullanılır.

10

Adım ii) 2-(2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit sentezi

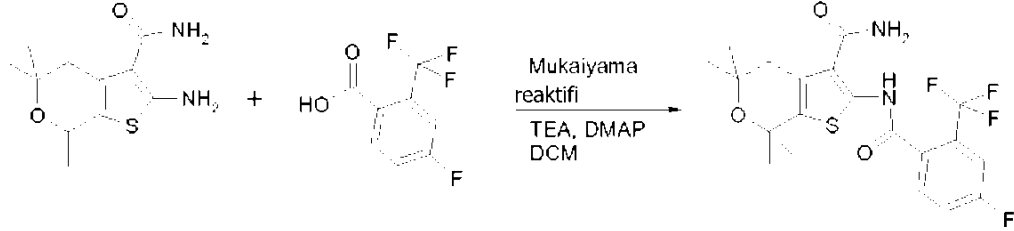


15

4 mL MeOH/dioksan=1:1 içinde yer alan 2-(2-asetoksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit (200 mg, 0.48 mmol) çözeltisi, 0°C'ye soğutulur, buna potasyum karbonat (66 mg, 0.52 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışım oda sıcaklığında 90 dakika karıştırılır, filtrelendir ve filtrat ardından 1M HCl ile asitleştirilir. Bir çökelti oluşturulur ve bu filtreleme vasıtasıyla ayrıştırılır ve böylece arzu edilen ve bu şekliyle kullanılan bileşik elde edilir.

20

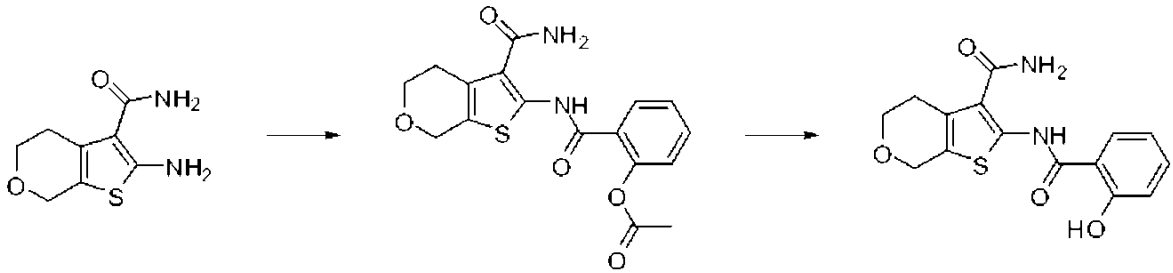
Bileşik 8: 2-(4-floro-2-(triflorometil)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit



5

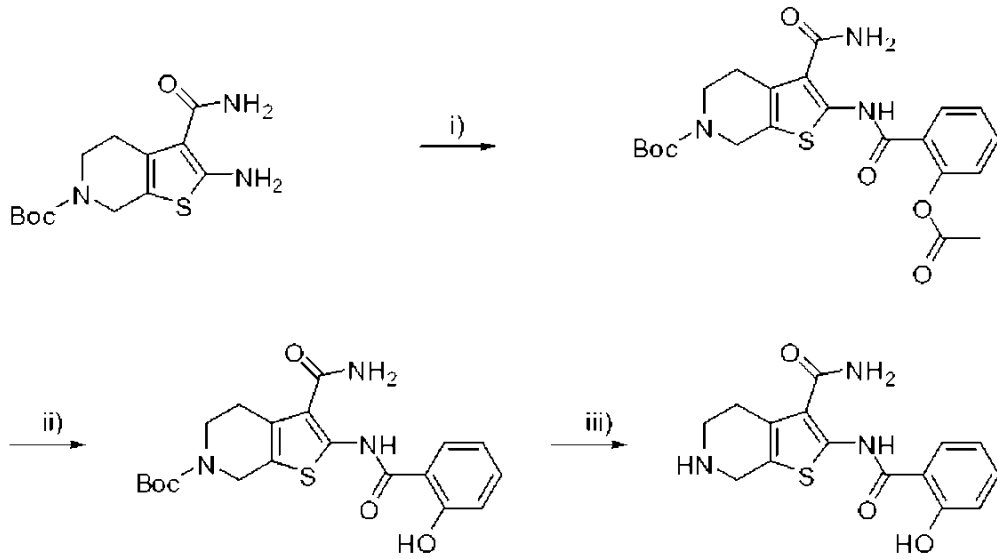
Aramadde 2 (69 mg, 0.27 mmol) ve 4-floro-2-trifloro-benzoik asit (114 mg, 0.55 mmol) DCM içinde (5 mL) süspanse edilir. Mukaiyama reaktifi (2-kloro-1-metilpiridinyum iyodür) (140 mg, 0.55 mmol), TEA (0.170 mL, 1.1 mmol) ve DMAP (17 mg, 0.14 mmol) ilave edilir. Reaksiyon 10 karşıtında 50°C'de 2 saat boyunca karşıtında ve ardından soğutulur, DCM ile seyreltilir ve doymuş NaHCO₃ ile yıkanır. Organik evreler birleştirilir, kurutulur ve buharlaştırılır ve böylece ham ürün elde edilir, ve bu preparatif kromatografi vasıtasıyla saflaştırılır ve böylece arzu elde edilen ürün elde edilir.

15 *Örnek 5. Karşıtında Bileşiğin preparasyonuna yönelik betimleyici örnekler. Bileşik D: 2-(2-hidroksiben-zamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit*



Yöntem A1 ve D1'de ticari olarak temin edilebilir aramadde 2-Amino-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit'in kullanılmasıyla sentezlenir 20

Bileşik C: 2-(2-hidroksibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksamit



Adım i)

Arzu edilen bileşiğin elde edilmesi için, 2-Amino-3-karbamoil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piridin-6-karboksilik asit tert-bütül ester'de Yöntem A1 uygulanır.

Adım ii)

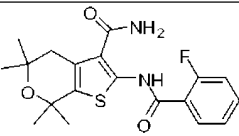
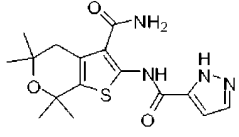
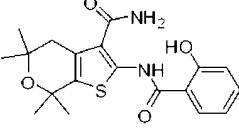
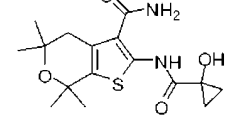
Arzu edilen bileşiğin elde edilmesi için, yukarıda bahsi geçen Adım i'deki ürüne Yöntem D1 uygulanır.

Adım iii)

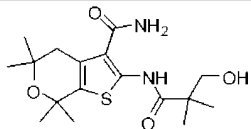
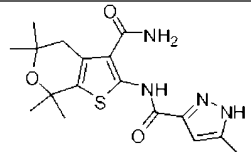
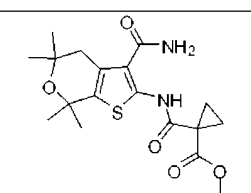
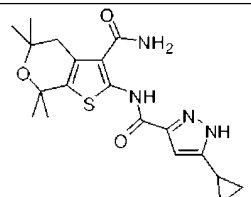
Yukarıda bahsi geçen Adım ii'deki ürün (1 eşdeğeri) 0°C'de TFA ve DCM karışımında çözündürülür. Buz banyosu erimeye bırakılır ve elde edilen nihai karışım gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım ardından DCM ile seyreltilir ve doymuş NaHCO₃ solution ile ekstrakte edilir. Di-izopropileter ile öğütülerek arzu edilen bileşik elde edilir.

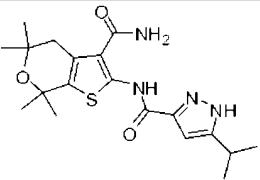
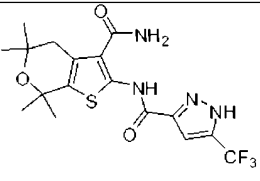
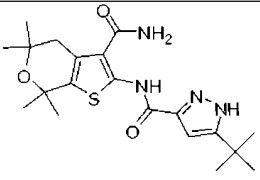
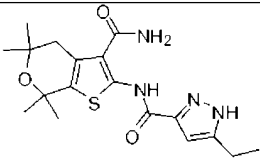
Benzer bir şekilde, ticari olarak temin edilebilir 2-Amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilik asit amitten başlayarak Karşılaştırmalı Bileşik C için açıklanan yöntem ile aynı şekilde hazırlanabilir.

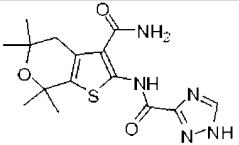
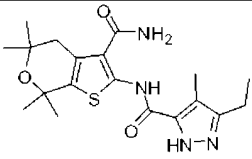
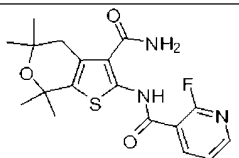
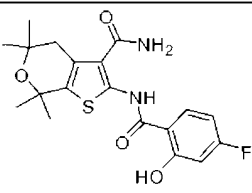
Tablo II. Nihai Bileşiklerin Listesi

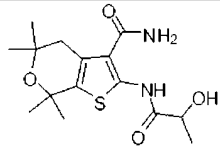
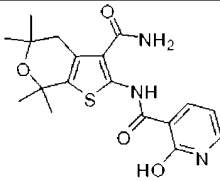
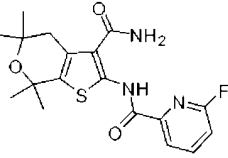
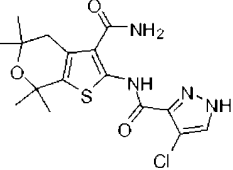
Bileşik #	Yapı	Adı	Mtd	Aramadde	MW	Mes
1		2-(2-florobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadde 3	376	377
2		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1 H-pirazol-5-karboksamit	A2	Aramadde 3	348	371
3		2-(2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A1.D1	Aramadde 3	374	375
4		2-(1-hidroksisiklopropan karboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D1	Aramadde 3	338	339

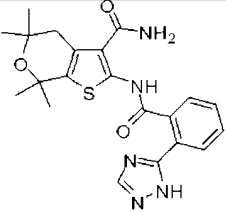
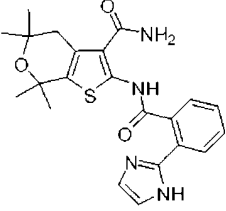
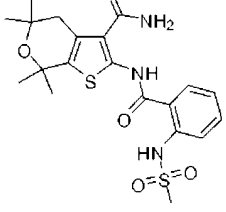
5		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(triflorometil)benza mido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	426	427
6		2-(2-hidroksi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D1	Aramad de 3	340	341
7		2-(4-floro-2-(triflorometil)benza mido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	444	445
8		2-(2,4-diflorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	394	378
9		2-(1-(hidroksimetil)siklo propankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,B,A1, D1	Aramad de 3	352	353

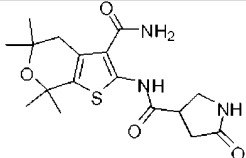
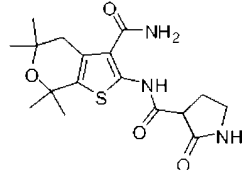
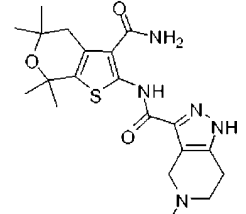
10		2-(3-hidroksi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,B,A1, D1	Aramad de 3	354	355
11		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	362	363
12		metil 1-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)siklopropanekarboksilat	A2	Aramad de 3	380	381
13		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-siklopropil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	388	389

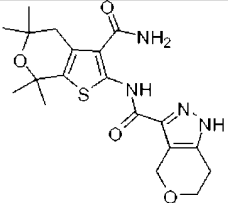
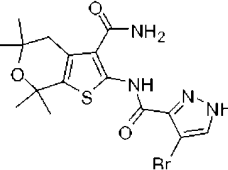
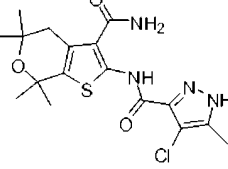
14		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-izopropil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	390	391
15		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-(triflorometil)-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	416	417
16		5-tert-bütil-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	404	405
17		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-etil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	376	377

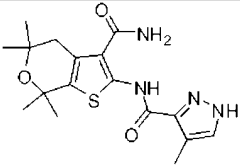
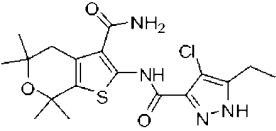
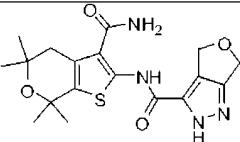
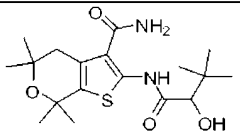
18		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	349	350
19		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1H-pirazol-5-karboksamit	A2	Aramadd e 3	390	391
20		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-floronicotinamit	A2	Aramadd e 3	377	378
21		2-(4-floro-2-hidroksibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	392	393

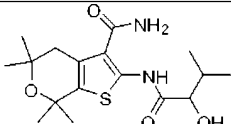
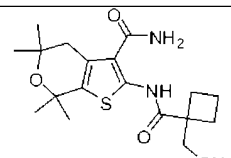
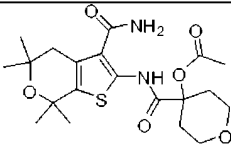
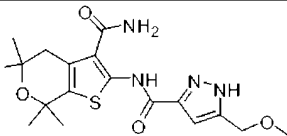
22		2-(2-hidroksipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c] piran- 3-karboksamit	A2.D1	Aramadd e 3	326	327
23		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2- okso-1,2-dihidropiridin-3 - karboksamit	A2.D3	Aramadd e 3	375	376
24		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)- 6-floropikolinamit	A2	Aramadd e 3	377	378
25		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4- kloro-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	382	383

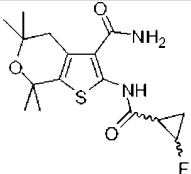
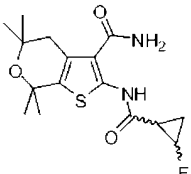
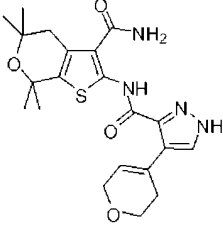
26		2-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3 - karboksamid	A2	Aramadd e 3	425	426
27		2-(2-(1H-imidazol-2-il)benzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	424	425
28		5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(metilsulfonamido)benzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	451	452

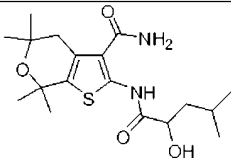
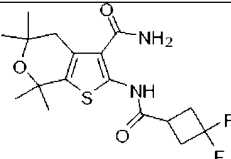
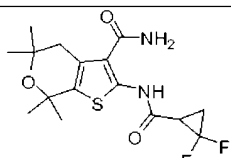
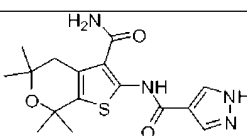
29		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-2-pirolidina-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	365	366
30		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-2-pirolidina-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	365	366
31		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	418	419

32		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	404	405
33		4-bromo-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	427	428
34		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-metil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	397	398

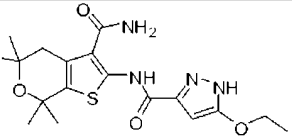
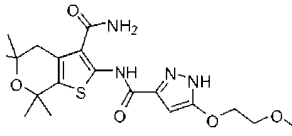
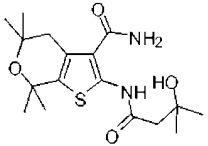
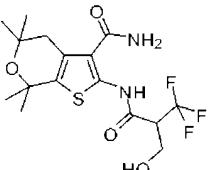
35		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	362	363
36		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-etil-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	411	412
37		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-karboksamit	A2	Aramadd e 3	390	391
38		2-(2-hidroksi-3,3-dimetilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramadd e 3	369	369

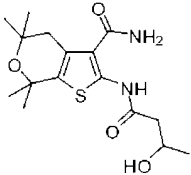
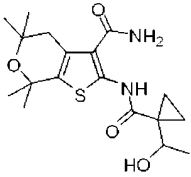
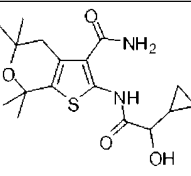
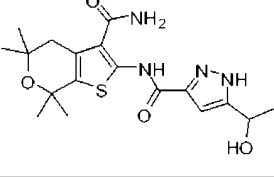
39		2-(2-hidroksi-3-metilbütanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramad de 3	354	355
40		2-(1-(hidroksimetil)siklo bütankarboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2.D2, A2.D4	Aramad de 3	366	367
41		4-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)tetrahydr o-2H-piran-4-il asetat	C1, B,A2	Aramad de 3	424	425
42		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit	D2, A2,	Aramad de 3	392	393

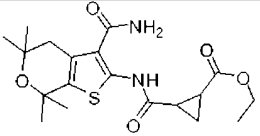
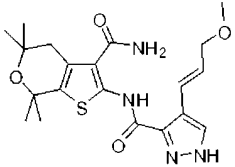
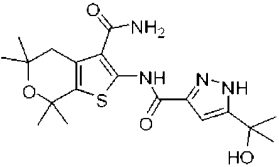
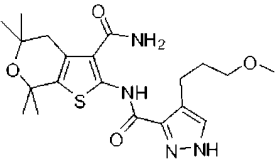
43		Cis-2-[[2-florosiklopropancar bonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran- 3-karboksamit Enantiyomer 1	A2	Aramadde 3	340	341
44		Cis-2-[[2-florosiklopropancar bonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit Enantiyomer 2	A2	Aramadde 3	340	341
45		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	A2,D2,F 1	Int 3, Aramadde 4	431	431

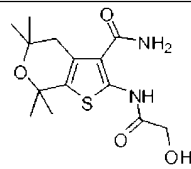
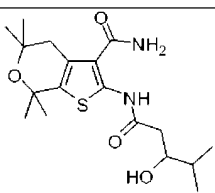
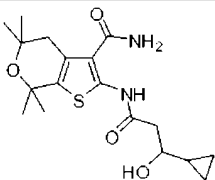
46		2-[(2-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramad de 3	369	369
47		2-[(3,3-diflorosiklobütancar bonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	372	373
48		2-[(2,2-diflorosiklopropan carbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	358	359
49		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-4-karboksamit	D5, A2, D2.C3	Aramad de 3	348	349

50		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-5-(metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit	I1.A2	Aramad de 3	427	427
51		2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]- 5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit Enantiyomer 1	A2.E2	Aramad de 3	354	338
52		2-[[2-hidroksi-3-metil-bütanoil]amino]- 5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit Enantiyomer 2	A2.E2	Aramad de 3	354	338
53		2-(2-hidroksibütanoilamin o)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramad de 3	340	324

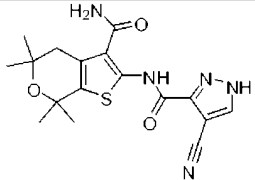
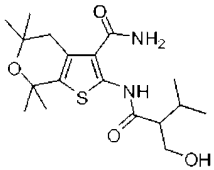
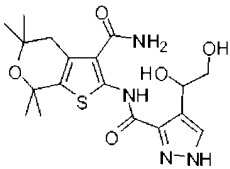
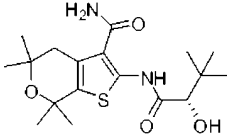
54		5-Etoksi-1H-pirazol-3-karboksilik asit(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit	D2,A2	Aram adde 3, Aram adde 10	392	393
55		5-(2-Metoksi-etoksi)-1H-pirazol-3-karboksilik asit(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit	H1,D2,A2	Int 3, Aramad de 9	423	423
56		2-[(3-hidroksi-3-metil-bütanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2,A2,D4	Aramad de 3	354	338
57		5,5,7,7-tetrametil-2-[[3,3,3-trifloro-2-(hidroksimetil)propa noil]amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2,A2,D4	Aramad de 3	394	395

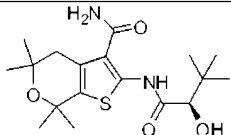
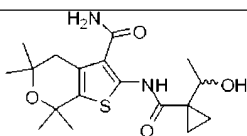
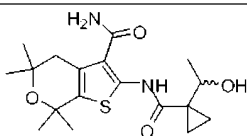
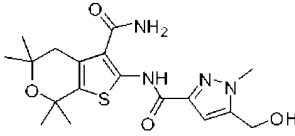
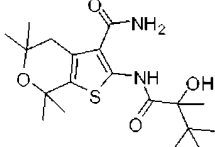
58		2-(3-hidroksibütanolamin o)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2,A2,D4	Aramad de 3	340	324
59		2-[[1-(1-hidroksietil)siklopro panekarbonil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,E2	Aramad de 3	366	350
60		2-[(2-siklopropil-2-hidroksi-asetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2,A2,D4	Aramad de 3	352	336
61		5-(1-Hidroksi-etil)-1H-pirazol-3-karboksilik asit(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit	D2,A2,E2	Int 3, Aramad de 7	392	393

62		2-(3-Karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-ilkarbamoil)-siklopropankarboksilik asit etil ester	A2	Aramad de 3	394	395
63		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[(E)-3-metoksiprop-1-enil]-1H-pirazol-3-karboksamit	D5, A2, D2, F1, C3	Int 3, Aramad de 4	419	419
64		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(1-hidroksi-1-metiletil)-1H-pirazol-3-karboksamit	D2, A2, G1	Int 3, Aramad de 7	407	407
65		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(3-metoksipropil)-1H-pirazol-3-karboksamit	D5, E3, A2, D2, F1, C3	Int 3, Aramad de 4	421	421

66		2-[(2-hidroksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A1.D2	Aramadd e 3	312	296
67		2-[(3-hidroksi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A4.E2	Aramadd e 3	369	352
68		2-[(3-siklopropil-3-hidroksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A4.E2	Aramadd e 3	366	350

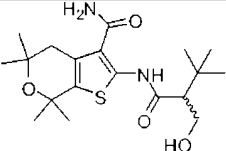
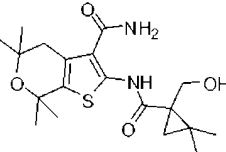
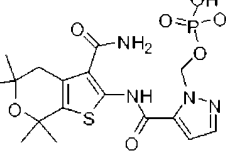
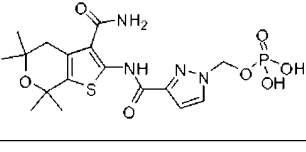
69		5,5,7,7-tetrametil-2-[(4,4,4-trifloro-3-hidroksi-bütanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A4.E2	Aramad de 3	394	378
70		2-[(3-hidroksi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C2,A2,D4	Aramad de 3	340	324
71		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-propil-1H-pirazol-3-karboksamit	D5, E3, A2, D2, F1.C3	Int 3, Aramad de 4	391	391
72		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-etoksietil)-1H-pirazol-3-karboksamit	D5, E3, A2, D2, F1.C3	Int 3, Aramad de 4	421	421

73		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-siyano-1H-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	373	374
74		2-[[2-(hidroksimetil)-3-metil-bütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A4,E 1	Aramad de 3	369	352
75		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,2-dihidroksietil)-1H-pirazol-3-karboksamit	J1, D5, A2, D2, F1.C3	Int 3, Aramad de 4	408	409
76		2-[[[(2S)-2-hidroksi-3,3-dimetilbütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramad de 3	369	369

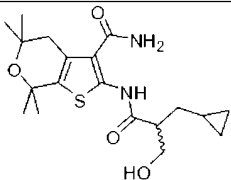
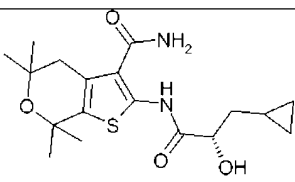
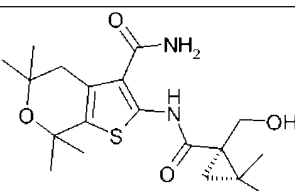
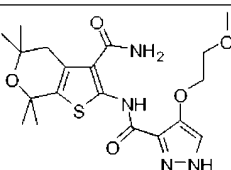
77		2-(((2R)-2-hidroksi-3,3-dimetilbütanoil)amino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramadd e 3	369	369
78		2-(((1-[1-hidroksietil]siklopro panekarbonil)amino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramadd e 3	366	366
79		2-(((1-[1-hidroksietil]siklopro panekarbonil)amino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramadd e 3	348	348
80		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(hidroksimetil)-1-metil-pirazol-3-karboksamit	C4, D2, A2.D 6	Aramadd e 3	392	393
81		2-(((2-hidroksi-2,3,3-trimetil-bütanoil)amino)-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,G 1	Aramadd e 3	383	383

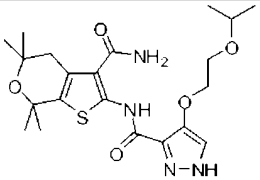
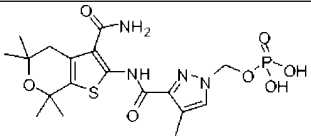
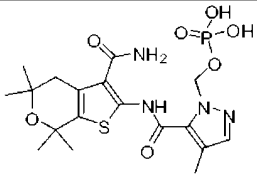
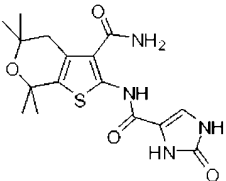
82		2-[[2-(hidroksimetil)siklo propankarbonil]amin o]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,E 1	Aramad de 3	352	353
83		2-[[[(1S,2S)-2-(hidroksimetil)siklo propankarbonil]amin o]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,D2	Aramad de 3	352	353
84		2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	H2,A4,E1	Aramad de 3	381	364
85		2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetilbütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	D2,A2,E1	Aramad de 3	383	383

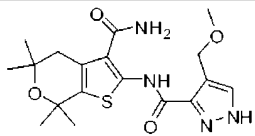
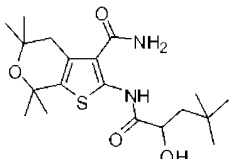
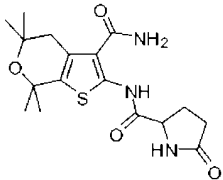
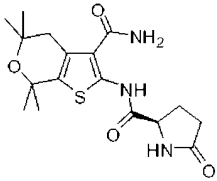
86		2-[2-(hidroksimetil)bütan oylamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A4,E 1	Aramad de 3	354	338
87		2-[[[(1R,3R)-3-(hidroksimetil)-2,2-dimetilsiklopropankarbonil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,D2	Aramad de 3	381	381
88		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit	E2, E4, A2,	Aramad de 3	378	379
89		2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetilbütanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	D2,A2,E1	Aramad de 3	383	383

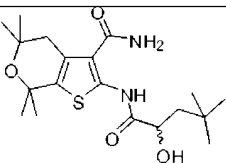
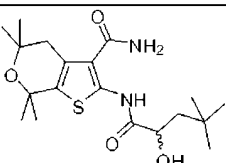
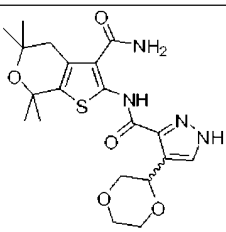
90		2-[[2-(hidroksimetil)-3,3-dimetilbütanoi]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	D2,A2,E1	Aramad de 3	383	383
91		2-[[1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,E 1	Aramad de 3	381	381
92		[5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-1-il]metil dihidrogen fosfat	H3, D7, A2.D8	Aramad de 3	458	459
93		[3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]pirazol-1-il]metil dihidrogen fosfat	H3, D7, A2.D8	Aramad de 3	458	459

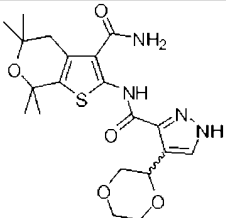
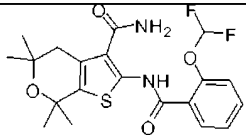
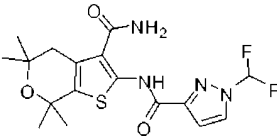
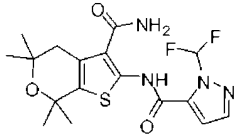
94		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-dioksin-5-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	F1,D2,A2	Aramad de 3	432	433
95		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(1,4-dioksan-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	F1, D2, A2.E3	Aramad de 3	434	435
96		2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksiopropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1	A4, E1, chir sep	Aramad de 3	381	381

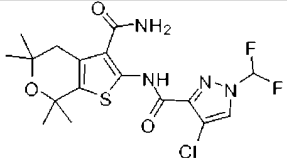
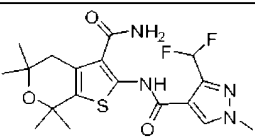
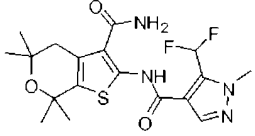
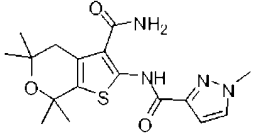
97		2-[[2-(siklopropilmetil)-3-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2	A4, E1, chir sep	Aramad de 3	381	381
98		2-[[[(2S)-3-siklopropil-2-hidroksi-propanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D2	Aramad de 3	366	367
99		2-[[[(1R)-1-(hidroksimetil)-2,2-dimetil-siklopropankarbonil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	D2, A2, E1, chir sep	Aramad de 3	381	381
100		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-metoksietoksi)-1H-pirazol-3-karboksamit	C3, F2, A2.D5	Int 3, Aramad de 4	423	423

101		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(2-izopropoksietoksi)-1H-pirazol-3-karboksamit	C3, F2, A2.D5	Int 3, Aramad de 4	451	451
102		[3-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat	A2, D7, D8, H3	Aramad de 3	472	473
103		[5-[(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)karbamoil]-4-metil-pirazol-1-il]metil dihidrojen fosfat	A2, D7, D8, H3	Aramad de 3	472	473
104		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1,3-dihidroimidazol-4-karboksamit	B2.A1	Aramad de 3	364	365

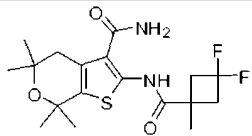
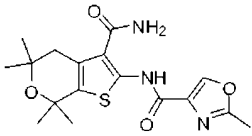
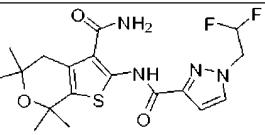
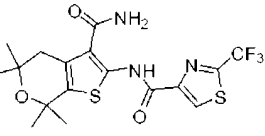
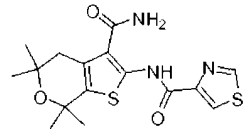
105		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-(metoksimetil)-1H-pirazol-3-karboksamit	A2, C3, D10, E5, H4, F3	Aramad de 3	392	393
106		2-[(2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2.E2	Aramad de 3	383	383
107		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidine-2-karboksamit	A2	Aramad de 3	365	366
108		(2R)-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-okso-pirolidine-2-karboksamit	A2	Aramad de 3	365	366

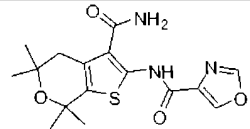
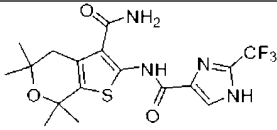
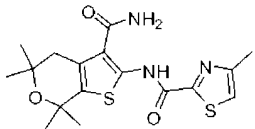
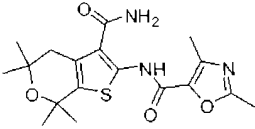
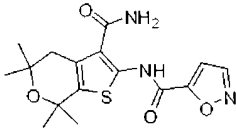
109		2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1	A2, E2, Chir sep	Aramad de 3	383	383
110		2-[[2-hidroksi-4,4-dimetil-pentanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2	A2, E2, Chir sep	Aramad de 3	383	383
111		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 1	F1, D2, A2, E3, chir sep	Int 3, Aramad de 4	435	435

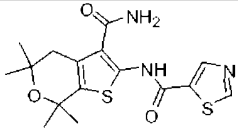
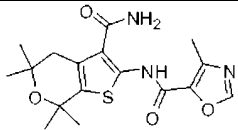
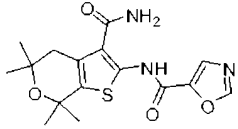
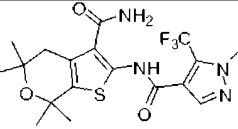
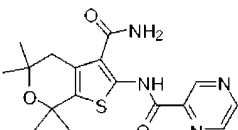
112		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-[1,4-dioksan-2-il]-1H-pirazol-3-karboksamit, enantiyomer 2	F1, D2, A2, E3, chir sep	Int 3, Arama dde 4	435	435
113		2-[[2-(diflorometoksi)benzoi] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Arama dde 3	424	425
114		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(diflorometil)pirazol-3-karboksamit	A2	Arama dde 3	398	399
115		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(diflorometil)pirazol-3-karboksamit	A2	Arama dde 3	398	399

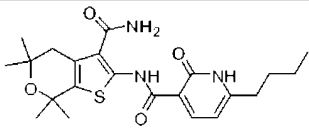
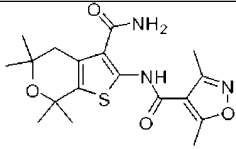
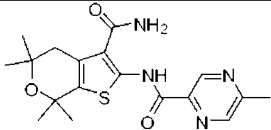
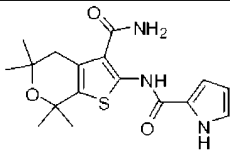
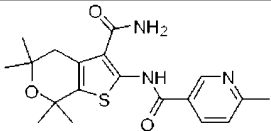
116		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-kloro-1-(diflorometil)pirazol-3-karboksamit	A2, 11	Aramad de 3	433	433
117		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3-(diflorometil)-1-metil-pirazol-4-karboksamit	A2	Aramad de 3	412	413
118		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-(diflorometil)-1-metil-pirazol-4-karboksamit	A2	Aramad de 3	412	413
119		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	362	363

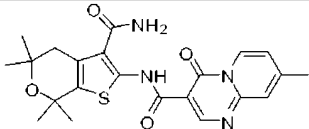
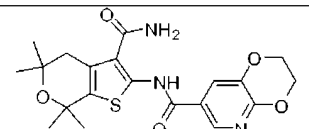
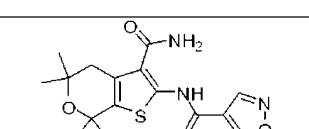
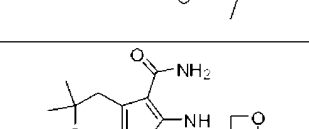
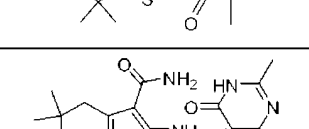
120		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	362	363
121		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2,2-trifloroetil)pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	430	431
122		2-[[3-(diflorometil)benzoi] Jamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	408	409
123		2-[[2-(diflorometil)benzoi] Jamino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	408	409

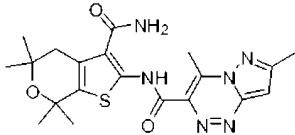
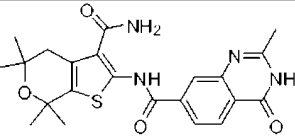
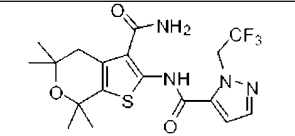
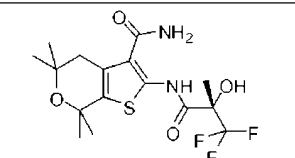
124		2-[(3,3-difluoro-1-metil-siklobütan-1-yl)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	386	387
125		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-oksazol-4-karboksamid	A2	Aramadd e 3	363	363
126		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-3-karboksamid	A2	Aramadd e 3	412	413
127		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)tiyazol-4-karboksamid	A2	Aramadd e 3	433	434
128		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-4-karboksamid	A2	Aramadd e 3	365	366

129		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-4-karboksamit	A2	Aramadd e 3	349	350
130		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(triflorometil)-1H-imidazol-4-karboksamit	A2	Aramadd e 3	416	417
131		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-tiyazol-2-karboksamit	A2	Aramadd e 3	380	380
132		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2,4-dimetil-oksazol-5-karboksamit	A2	Aramadd e 3	377	378
133		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-il]izoksazol-5-karboksamit	A2	Aramadd e 3	349	350

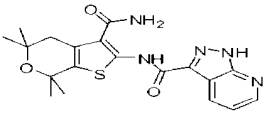
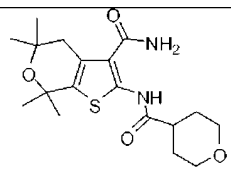
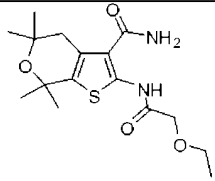
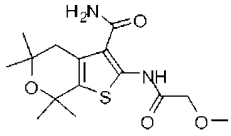
134		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)tiyazol-5-karboksamit	A2	Aramad de 3	365	366
135		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4-metil-oksazol-5-karboksamit	A2	Aramad de 3	363	364
136		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)oksazol-5-karboksamit	A2	Aramad de 3	349	350
137		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1-metil-5-(triflorometil)piraz ole-4-karboksamit	A2	Aramad de 3	430	431
138		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)pirazin-2-karboksamit	A2	Aramad de 3	360	361

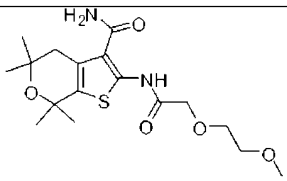
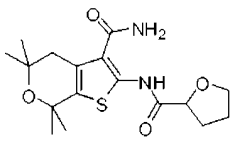
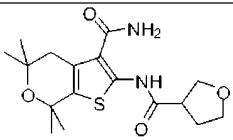
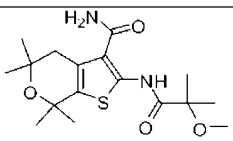
139		6-bütil-N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-okso-1 H-piridin-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	432	432
140		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-3,5-dimetil-izoksazol-4-karboksamit	A2	Aramad de 3	377	378 _
141		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-pirazin-2-karboksamit	A2	Aramad de 3	374	375
142		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirol-2-karboksamit	A2	Aramad de 3	347	348
143		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-6-metil-piridin-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	373	374

144		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-8-metil-4-okso-pirido[1,2-a]pirimidine-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	441	441
145		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran,-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioksino[2,3-b]piridin-7-karboksamit	A2	Aramad de 3	417	418
146		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-5-metil-izoksazol-4-karboksamit	A2	Aramad de 3	363	364
147		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3-metiloksetan-3-karbonil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	352	353
148		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-kuinazolin-5-karboksamit	A2	Aramad de 3	441	441

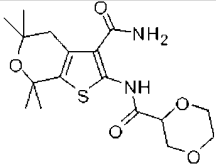
149		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	429	429
150		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-metil-4-okso-3H-kuinazolin-7-karboksamit	A2	Aramad de 3	441	441
151		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-2-(2,2,2-trifloroetil)pirazol-3-karboksamit	A2	Aramad de 3	430	431
152		5,5,7,7-tetrametil-2-[[[(2S)-3,3,3-trifloro-2-hidroksi-2-metilpropanoil] amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D1	Aramad de 3	394	393 (M-H)

153		2-[[[(2S)-2-hidroksipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2,D9	Aramad de 3	326	325 (M-H)
154		2-[(4-hidroksitetrahidropiran-4-karbonil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D9	Aramad de 3	382	383.2
155		2-[(2-hidroksi-3-metoksi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D9	Aramad de 3	370	371.1 8
156		2-[(2-hidroksi-3-metoksi-propanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D1	Aramad de 3	356	357.1 8

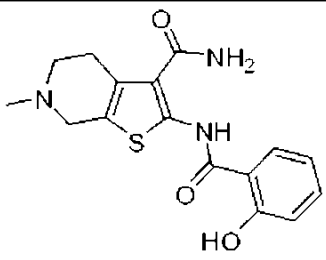
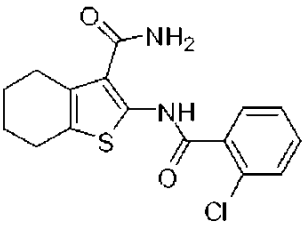
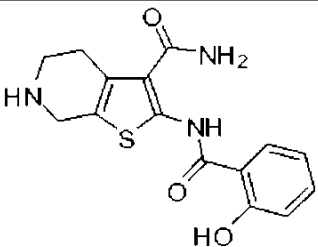
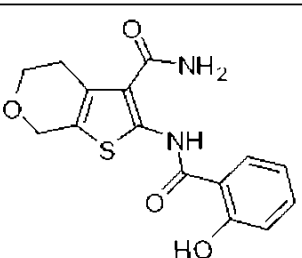
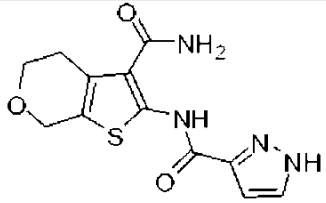
157		N-(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-karboksamit	B, A1	Aram adde 3	399	398.28(M-H)
158		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidropiran-4-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aram adde 3	366	367.23
159		2-[(2-etoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aram adde 3	340	339.11(M-H)
160		2-[(2-metoksiasetil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A1	Aram adde 3	326	327.13

161		2-[[2-(2-metoksietoksi)asetil] amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadde 3	370	371.17
162		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-2-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadde 3	352	351.24(M-H)
163		5,5,7,7-tetrametil-2-(tetrahidrofuran-3-karbonilamino)-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadde 3	352	351.20(M-H)
164		2-[(2-metoksi-2-metilpropanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aramadde 3	354	355

165		2-[[[2-hidroksi-3-metoksi-2-metilpropanoil]amino]- 5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 1	Chir sep	Aram adde 3	370	371
166		2-[[[(2S)-2-hidroksi-3-metoksi-2-metilpropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit, enantiyomer 2	Chir sep	Aram adde 3	370	371
167		5,5,7,7-tetrametil-2-[(3,3,3-trifloro-2-hidroksi-propanoil)amino]-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	C1,A2,D1	Aram adde 3	380	379.2 4(M-H)
168		6-Okso-1,6-dihidropiridazin-3-karboksilik asit(3-karbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-amit	A2	Aram adde 3	376	375 (M-H)

169		2-((1,4-dioksan-2-karboksamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tiyeno [2,3-c]piran-3-karboksamit	A2	Aram adde 3	368	369
-----	---	--	----	-------------------	-----	-----

Tablo III. Karşılaştırmal Bileşik

Bileşik #	Yapı	Adı	MW
A		2-(2-hidroksibenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksamit	331.4
B		2-(2-klorobenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyo fene-3-karboksamit	334.8
C		2-(2-hidroksibenzamido)-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksamit	317.4
D		2-(2-hidroksibenzamido)-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-3-karboksamit	318.4
E		N-(3-karbamoil-5,7-dihidro-4H-tiyeno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit	292.3

Tablo IV. Buluşun Temsilci Bileşiklerin NMR Verisi

Bileşik#	(δ) NMR verisi
1	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.67 (1 H, d), 8.01 (1 H, t), 7.68 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 7.40 (2 H, m), 7.26 (1 H, s), 2.75 (2 H, s), 1.47 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
2	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 13.55 (1 H, s br), 12.53 (1 H, s br), 7.94 (1 H, s br), 7.54 (1 H, s br), 7.10 (1 H, s br), 6.79 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 1.45 (6 H, s).
3	^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 12.91 (1 H, s), 11.66 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd), 7.46 (1 H, s br), 7.39 - 7.45 (1 H, m), 7.06 (1 H, s br), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 2.72 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).

4	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.30 (1 H, s), 7.56 (1H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.83 (1 H, s), 2.72 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.19 (6 H, s), 1.15 (2 H, m), 1.03 (2 H, m).
5	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.04 (1 H, s), 7.89 (1 H, d), 7.79 (3H, m), 7.60 (1 H, m), 7.16 (1 H, s br), 2.69 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
6	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.05 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.95 (1 H, s br), 5.97 (1 H, s), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.33 (6 H, s), 1.19 (6 H, s).
7	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.03 (1 H, s), 7.90 (1 H, dd), 7.84 (1 H, dd), 7.73 (1 H, m), 7.62 (1 H, s br), 7.20 (1 H, s br), 2.70 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.21 (6 H, s).
8	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.65 (1 H, d), 8.06 (1 H, m), 7.69 (1 H, s br), 7.52 (1 H, m), 7.32 (1 H, m), 7.07 (1 H, s br), 2.74 (2 H, s), 1.46 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
9	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.06 (1 H, s), 7.12 (2 H, m), 5.30 (1 H, t), 3.58 (2 H, d), 2.67 (2 H, s), 1.40 (6 H, s), 1.17 (6 H, s), 1.05 (2 H, m), 0.82 (2 H, m).
10	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.00 (1 H, s), 7.50 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 5.16 (1 H, t), 3.41 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 1.41 (6 H, s), 1.18 (6H, s), 1.13 (6 H, s).
17	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.26 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.56 (1 H, s), 2.73 (2 H, s), 2.66 (2 H, q), 1.45 (6 H, s), 1.24 (6 H, s), 1.22 (3 H, t).
22	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.16 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 2.70 (2 H, s), 1.42 (6 H, s), 1.29 (3 H, d), 1.18 (6 H, s).
38	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.97 (1 H, s), 7.51 (1 H, s br), 6.94 (1 H, s br), 6.20 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 2.70 (2 H, s), 1.43 (6 H, s), 1.18 (6 H, d), 0.92 (9 H, s).
39	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.99 (1 H, s), 7.53 (1 H, s br), 6.96 (1 H, s br), 6.10 (1 H, d), 3.97 (1 H, dd), 2.70 (2 H, s), 2.08 (1 H, m), 1.43 (6 H, s), 1.19 (6 H, d), 0.95 (6 H, d), 0.76 (6H, d).
40	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.75 (1 H, s), 7.46 (1 H, s br), 6.98 (1 H, s br), 5.30 (1 H, t), 3.66 (2 H, d), 2.69 (2 H, s), 2.26 (2 H, m), 1.95 (3 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.42 (6H, s), 1.19 (6H, s).
41	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 12.31 (1 H, s), 7.37 (2 H, m), 3.77 (2 H, m), 3.60 (2 H, m), 2.70 (2 H, s), 2.16 (3 H, s), 2.04 (2 H, m), 1.98 (2 H, m), 1.42 (6 H, s), 1.18 (6 H, s).
42	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.63 (1 H, s), 12.44 (1 H, s), 7.59 (1 H, s br), 7.05 (1 H, s br), 6.73 (1 H, s), 4.47 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 2.73 (2 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
65	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.32 (1 H, s), 12.40 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.60 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 3.33 (2 H, t), 3.23 (3 H, s), 2.76 (2 H, t), 2.72 (2 H, s), 1.79 (2 H, m), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
71	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H, s), 12.42 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.55 (1 H, br), 6.95 (1 H, br), 2.73 (2 H, s), 2.70 (2 H, t), 1.54 (2 H, qt), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s), 0.90 (3 H, t).
86	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.58 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 4.91 (1H, t), 3.53 (2H, t), 2.69 (2H, s), 2.42 (1H, m), 1.50 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.18 (6H, s), 1.02 (1H, d), 0.83 (3H, t).
60	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 11.99 (1 H, s), 7.59 (1H, br. s), 6.98 (1H, br. s), 6.07 (1H, m), 3.82 (1H, t), 2.72 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.19 (6H, s), 1.06 (1H, m), 0.40 (4H, m).
64	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H, s), 12.39 (1 H, s), 7.55 (1 H, s br), 7.00 (1 H, s br), 6.59 (1 H, d), 5.44 (1 H, s), 2.73 (1 H, s), 1.48 (6 H, s), 1.45 (6 H, s), 1.20 (6 H, s).
81	¹ H NMR δ (ppm)(DMSO-d ₆): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, br.s), 7.00 (1H,br.s), 5.78 (1H, s br), 2.73 (1H, s), 1.45 (6H, s), 1.30 (3H, s), 1.81 (6H, d), 0.93 (9H, s).
91	¹ H NMR δ (ppm) (DMSO-d ₆): 13.34 (1 H,s), 7.55 (1H, s br), 7.00 (1H,s br), 5.78 (1H, s br), 3.85 (2H, q), 3.58 (2H,q), 2.67 (2H, s), 1.41 (6H, d), 1.23 (3H, s), 1.18 (6H, s), 1.00 (3H, s).

BİYOLOJİK ÖRNEKLER

5

Örnek 6. İn vitro tahliller

6.1 CFTR- ΔF508 mutasyonuna yönelik YFP-halojenür giriş tahlili

- 10 YFP halojenür giriş tahlili, kistik fibrozis bronşiyal epitelyum hücre çizgisinde CFBE41o- kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanallarının işlevselliğini ölçmektedir. Tahlil, membrandaki mevcut CFTR kanallarının açık olabileceğini artırması için bileşiklerin kapasitesini değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sarı floresan protein (YFP) değişkeni YFP H148Q, I152L floresanslı bir büyük ölçüde Cl⁻ ve I⁻ gibi halojenür iyonlarla söndürmesinin
- 15 gözlemini kullanmaktadır (Galiotta ve ark., 2001; Nagai ve ark., 2002)

Bu amaca yönelik olarak, CFBE41o- hücreleri, 96 kuyucuklu plakalarda tohumlanmaktadır (6000 CFBE hücreler/kuyucuk). Tohumlamadan bir gün sonra, CFBE hücreleri, CFTR ΔF508 mutantının ve YFP raportörünün ekspresyonun yönlendiren adenoviral vektörlerle kalıtımlı olarak aktarılmaktadır. Hücreler; CFTR kanalının membranına düzgün katlanmaya ve göçe olanak sağlanması amacıyla 24 saat boyunca 27°C'de, %5 CO₂ inkübe edilmektedir veya 24 saat boyunca 37°C'de CFTR modülatörü ile tedavi edilmektedir.

20

Sonraki gün, CFTR kanallarına bir I⁻ çözeltisinin (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH₂PO₄, 10.1 mM Na₂HPO₄, 5 mM glukoz) eklenmesinden önce 10 dakika boyunca 1xDPBS'de (Gibco, Cat n# 14090-041'den elde edilen) cAMP indükleyici forskolin (10.67 μM) ve test bileşiği ile tedavi ile aktive edilmektedir. Floresansın I⁻ indüklenmiş söndürmesi, 7 saniye boyunca I⁻'nin enjeksiyonundan hemen sonra kaydedilmektedir. Kanal açıldığında artması için bir bileşiğin kapasitesi, floresanstaki düşüle doğrudan ilişki göstermektedir ve (1- (7 saniyeden sonra floresans (Enjeksiyondan önce floresans (F₀))) olarak ifade edilmektedir ve

30 bir EC₅₀, bir (1-F/F₀)'a karşı bileşik konsantrasyon grafiğinden elde edilebilmektedir.

Tablo V. Buluşun bileşiklerinin CFTR- ΔF508'ine yönelik YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen örnek EC₅₀.

35

Bileşik	EC ₅₀ (nM)
1	12.16
2	10.00
3	4.40
4	32.00
5	63.43
6	75.77
7	60.16
8	22.81
9	28.00
10	121.05
11	27.18
12	951.90
13	17.86
14	32.23
15	7.56
16	25.26
17	15.51
18	829.10
19	41.85
20	305.40
21	6.46
22	219.00
23	102.40
24	313.80
25	4.14
26	1269.00
27	440.00
28	378.40
29	10000.00
30	141.10
31	354.00
32	23.00
33	4.00
34	10.00
35	3.00
36	13.00
37	16.00
38	5.00
39	6.00
40	32.00
41	1739.00
42	12.16

Tablo VI. Karşılaştırmal bileşiklerin CFTR- Δ F508'ine yönelik YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen EC₅₀.

Bileşik #	EC ₅₀ (nM)
A	>10000
B	<370
C	>10000
D	156.4
E	478.7

5 6.2. CFTR- Δ F508 mutasyonuna yönelik YFP-halojenür giriş tahlili

YFP halojenür giriş tahlili, kistik fibrozis bronşiyal epitelyum hücre çizgisinde CFBE410- kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanallarının işlevselliğini ölçmektedir. Tahlil, membrandaki mevcut CFTR kanallarının açık olabileceğini artırmak için bileşiklerin kapasitesini değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sarı floresan protein (YFP) değişkeni YFP H148Q, I152L floresanslı olan büyük ölçüde Cl⁻ ve I⁻ gibi halojenür iyonlarla söndürmesini gözlemine kullanılmaktadır (Galletta ve ark., 2001; Nagai ve ark., 2002).

Bu amaca yönelik olarak, CFBE410- hücreleri, 384 kuyucuklu plakalarda tohumlanmaktadır (3000 CFBE hücreler/kuyucuk). Tohumlamadan bir gün sonra, CFBE hücreleri, CFTR Δ F508 mutantının ve YFP raportörünün ekspresyonun yönlendiren adenoviral vektörlerle kalıplaştırılmaktadır. Hücreler; CFTR kanalının membranına düzgün katlanmaya ve göçe olanak sağlanmasın amacıyla 24 saat boyunca 27°C'de, %5 CO₂ inkübe edilmektedir veya 24 saat boyunca 37°C'de CFTR modülatörü ile tedavi edilmektedir.

Sonraki gün, CFTR kanallarının sonraki I⁻ çözeltisinin (375 mM NaI, 7.5 mM KI, 1.76 mM KH₂PO₄, 10.1 mM Na₂HPO₄, 13.75 mM glukoz) 30 μ L'sinin eklenmesinden önce 10 dakika boyunca 30 μ L'lik bir toplam hacimde 1xD-PBS'de (Gibco, Cat n# 14090-041'den elde edilen) cAMP indükleyici forskolin (10.67 μ M) ve test bileşiği ile tedaviyle aktive edilmektedir. Floresansın I-indüklenmiş söndürmesi, 2 dakika boyunca I'nın enjeksiyonundan hemen sonra bir FDSS/ μ Hücre (Hamamatsu) üzerinde kaydedilmektedir. Kanal açıldığında artması için bir bileşiğin kapasitesi, floresanstaki düşüle doğrudan ilişki göstermektedir ve (1- (36 saniyeden sonra floresans (F)/enjeksiyondan önce floresans (F₀))) olarak ifade edilmektedir ve bir EC₅₀, bir (1-F/F₀)'a karşı bileşik konsantrasyon grafiğinden elde edilebilmektedir.

Tablo VII. Buluşun bileşiklerinin CFTR- Δ F508'ine yönelik YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen örnek EC₅₀.

Bileşik NO:	EC ₅₀ (nM)
1	65.56
2	3.40
3	6.46
4	22.58
5	47.84
6	16.24
7	70.30
8	27.32
9	15.12
10	74.62
11	12.56
12	196.90
13	6.13
14	9.44
15	2.72
16	90.78
17	10.33
18	467.20
19	7.33
20	422.30
21	0.71
22	83.00
23	190.10
24	234.40
25	2.25
26	667.00
27	189.00
28	146.80
29	10000.00
30	101.24
31	354.10
32	39.60
33	6.93
34	10.08
35	2.44
36	12.40
37	25.42
38	5.99
39	4.51
40	35.58
41	602.10
42	15.34
43	495.50
44	275.80
45	29.59

46	2.84
47	117.60
48	66.64
49	125.30
50	10.61
51	92.55
52	1.97
53	9.91
54	8.51
55	24.52
56	79.29
57	2000.00
58	177.80
59	8.74
60	18.42
61	188.30
62	301.00
63	66.35
64	167.20
65	26.98
66	83.96
67	42.75
68	60.02
69	34.19
70	176.00
71	14.41
72	17.86
73	20.84
74	82.60
75	667.00
76	2.17
77	126.95
78	6.39
79	23.64
80	667.00
81	3.23
82	2000.00
83	643.65
84	25.35
85	93.48
86	160.30
87	667.00
88	144.80
89	312.70
90	120.40
91	64.05
93	478.9
94	30.09
95	24.48
96	97.40
97	113.10
98	2.62
99	28.31

100	189.70
101	26.82
102	667.00
104	2000.00
105	6.67
106	0.54
107	386.90
108	2000.00
109	4.32
110	0.66
111	23.90
112	34.37
113	77.45
114	40.86
115	62.08
116	88.04
117	239.10
118	303.30
119	158.75
120	121.25
121	18.67
122	41.72
123	87.94
124	40.61
125	193.90
126	555.20
127	2000.00
128	34.18
129	77.30
130	2000.00
131	167.90
132	2000.00
133	552.00
134	78.58
135	138.30
136	81.50
137	128.20
138	52.22
139	56.97
140	143.50
141	99.46
143	153.40
144	471.60
145	153.50
146	202.30
147	169.00
148	2000.00
149	345.80
150	667.00
151	20.13
152	12.04
153	33.94

154	62.48
155	71.50
157	33.14
158	300.50
159	667.00
160	640.70
161	667.00
162	602.50
163	636.25
164	646.20
165	145.14
166	116.20
167	7.58
169	667

6.3. CFTR-G551D mutasyonuna yönelik YFP-halojenür giriş tahlili

- 5 YFP halojenür giriş tahlili, kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanallarının işlevselliğini ölçmektedir. Tahlil, membrandaki mevcut mutant CFTR kanal açılışının artırılmasında için bileşiklerin kapasitesini değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sarı floresan protein (YFP) değişkeni YFP H148Q, I152L, F47L'nin floresanslığını büyük ölçüde Cl⁻ ve I⁻ gibi halojenür iyonlarla söndürmesinin gözleminden faydalanmaktadır (Galiotta ve ark., 2001).

Bu amaca yönelik olarak, HEK293- hücreleri, 96 kuyucuklu plakalarda tohumlanmaktadır. Tohumlama sırasında, hücreler, CFTR G551D mutantının ve YFP raportörünün ekspresyonunun yönlendiren plazmid vektörleri ile ters transfekte edilmektedir. Hücreler, CFTR proteinin yeterli ekspresyonuna olanak sağlanmasında için 24 saat boyunca 37°C'de, %5 CO₂, inkübe edilmektedir.

Sonraki gün, CFTR kanallarında bir I⁻ çözeltisinin (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH₂PO₄, 10.1 mM Na₂HPO₄, 5 mM glukoz) eklenmesinden önce 10 dakika boyunca D-PBS'de (Gibco) cAMP indükleyici forskolin (10.67 µM) ve test bileşiği ile tedavi ile aktive edilmektedir. Floresansın I⁻-indüklenmiş söndürmesi, 7 saniye boyunca I⁻'nin enjeksiyonundan hemen sonra kaydedilmektedir. Kanal açılışının artırılmasında için bir bileşiğin kapasitesi, floresanstaki düşüle doğrudan ilişki göstermektedir ve (1- (7 saniyeden sonra floresans (F)/enjeksiyondan önce floresans (F₀))) olarak ifade edilmektedir ve bir EC₅₀, bir (1-F/F₀)'a karşı bileşik konsantrasyon grafiğinden elde edilebilmektedir.

Benzer YHA tahlilleri, kanal etkinliği üzerinde bileşiğin etkisinin saptanmasın için diğer kanal kapılma bozukluğu veya kanal iletkenliği bozuk CFTR mutantlarına yönelik olarak geliştirilmiştir. Mutantların örnekleri; G178R, G1349D, S549N, R117H, R334W'dur. Bu tahlil aynı zamanda, G542X, W1282X içeren ek sınıfı CFTR mutantlarına yönelik; N1303K içeren sınıfı II mutantlarına yönelik ve S1251N içeren sınıfı III mutantlarına yönelik; veya yaban tip CFTR'ye yönelik olarak kullanılmaktadır

Tablo VIII. Buluşun bileşiklerinin CFTR-G551D'sine yönelik YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen örnek EC₅₀.

Bileşik	EC ₅₀ (nM)
1	281.90
2	500.00
3	162.20
4	1340.00
5	764.00
6	10000.00
7	1087.80
8	308.30
9	1000.00
10	2651.50
11	589.83
12	3330.00
13	197.90
14	376.60
15	77.48
16	5252.70
17	192.73
18	3330.00
19	356.60
20	3290.50
21	57.54
22	10000.00
23	1270.50
24	10000.00
25	80.58
26	10000.00
27	1666.00
28	2003.00
29	10000.00
30	6665.00
31	10000.00
32	853.90
33	92.05
34	270.30
35	182.70
36	716.30

37	892.00
41	10000.00
43	10000.00
44	10000.00
45	1136.70
46	1425.50
47	4706.00
48	4565.00
49	5672.00
50	288.34
51	5553.30
53	3330.00
54	10000.00
55	599.83
56	10000.00
57	10000.00
58	10000.00
59	3330.00
60	6665.00
61	4164.00
62	3330.00
63	1186.00
64	2905.00
65	1556.70
66	3330.00
67	3330.00
68	3330.00
69	3330.00
70	3330.00
71	1170.60
72	367.80
73	569.60
74	3330.00
75	10000.00
76	412.00
77	7776.70
78	3354.00
79	3330.00
80	10000.00
81	6665.00
82	10000.00
83	10000.00
84	3330.00
85	3330.00
86	10000.00
88	1175.00
89	10000.00
90	3200.00
93	3330
94	540.95
95	1063
96	3330.00
97	2777.50
98	5107.70
99	1337.20

100	2865.00
101	1364.00
102	10000.00
104	10000.00
105	730.10
106	981.45
107	10000.00
108	10000.00
109	3260.50
110	209.30
111	3100.50
112	1829.50
113	2786.00
114	1706.30
115	586.20
116	1521.00
117	6665.00
118	10000.00
119	2172.50
120	2405.00
121	1004.30
122	2380.00
123	824.90
124	685.20
125	3330.00
126	3330.00
127	10000.00
128	877.70
129	2290.00
130	10000.00
131	10000.00
132	10000.00
133	3330.00
134	2021.00
135	2026.00
136	2532.70
137	2657.00
138	10000.00
139	577.05
140	10000.00
141	1621.00
143	2706.00
144	10000.00
145	10000.00
146	10000.00
147	10000.00
148	10000.00
149	10000.00
150	10000.00
151	970.83
152	2163.00
153	10000.00
154	10000.00
155	10000.00
157	10000.00

158	10000.00
-----	----------

159	10000.00
160	10000.00
161	10000.00
162	10000.00
163	10000.00
164	10000.00
165	10000.00
166	10000.00
167	10000.00
169	10000.00

Tablo IX. Karşılaştırma bileşiklerinin CFTR-G551D'si için YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen EC₅₀

Bileşin No:	EC ₅₀
A	>10000
D	>10000
E	2895

5

Tablo X. Buluş konusu bileşiğin CFTR-G178R için YFP-halojenür giriş ile ölçülmüş betimleyici EC₅₀ değerleri

Bileşik No:	EC ₅₀ (nM)
2	56.9
9	699
13	98.8
14	169
15	87.5
33	88.6
34	42.2
35	44.1
38	96.8
39	1360
40	>3330
42	156
45	368
46	19
50	47.4
52	39.7
55	58.3
71	89.3
72	31.4

76	14.1
77	2210
92	82.24
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330
92	82.24
94	67.61
98	41.51
101	346.6
105	54.41
106	26
110	22.49
121	465.7
136	785.9
151	221.45
154	3330

Table XI. Buluşun bileşiklerinin CFTR-G1349D'si ile YFP-halojenür giriş tahlili ile ölçülen betimleyici EC₅₀

Bileşik	EC ₅₀ (nM)
2	63.3
9	578
13	75.3
14	371
15	75.3
33	116
34	47.4
35	118
38	517
39	1340
40	1910
42	678
45	325
46	58.4

50	70.5
52	60.9
55	74
71	97.7
72	64
76	24.4
77	1310
94	672.30
95	81.43
98	54.67
101	888.00
105	120.00
106	199.90
110	141.70
121	536.30
136	1192.00
151	463.70
154	3330.00

Tablo XII. Buluş konusu bileşiğin CFTR-S549N için YFP-halojenür giriş ile ölçülmüş betimleyici EC₅₀ değerleri

Bileşik No:	EC ₅₀ (nM)
2	211
9	902
13	158
14	253
15	208
33	164
34	444
35	120
38	690
39	1100
40	1930
42	508
45	1520
46	140
50	105
52	86.5
55	108
71	196
72	122
76	31.5
77	1450

94	344.50
95	290.80
98	73.02
101	947.00
105	292.70
106	21.80
110	261.40
121	598.90
136	2605.00
151	3330.00
154	2374.00

Tablo XIII. Buluş konusu bileşiğin CFTR-R117H için YFP-halojenür giriş ile ölçülmüş betimleyici EC₅₀ değerleri

Bileşik No:	EC ₅₀ (nM)
2	166
9	433
13	177
14	207
15	158
33	165
34	301
35	180
38	64.3
39	145
40	2900
42	193
45	1200
46	24.4
50	76.3
52	11.4
55	38.9
71	116
72	147
76	15.3
77	1010
94	147.50
95	106.10
98	26.69
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80
136	806.70
151	780.00

154	1577.00
94	147.50

95	106.10
98	26.69
101	1123.00
105	434.80
106	11.74
110	49.88
121	723.80
136	806.70
151	780.00
154	1577.00

6.4. CFTR- $\Delta F508$ mutasyonuna -Glukonat tamponuna yönelik YFP-halojenür giriş tahlili

5

YFP halojenür giriş tahlili, kistik fibrozis bronşiyal epitelyum hücre çizgisinde CFBE410- kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanallarının işlevselliğini ölçmektedir. Tahlil, membrandaki mevcut CFTR kanallarının açık olabileceğini artırmak için bileşiklerin kapasitesini değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sarı floresan protein (YFP) değişkeni YFP H148Q, I152L floresanslıdır. Büyük ölçüde Cl^- ve I^- gibi halojenür iyonlarla söndürmesinin gözlemini kullanmaktadır (Galiotta ve ark., 2001; Nagai ve ark., 2002).

10

Bu amaca yönelik olarak, CFBE410- hücreleri, 96 kuyucuklu plakalarda tohumlanmaktadır (6000 CFBE hücreler/kuyucuk). Tohumlamadan bir gün sonra, CFBE hücreleri, CFTR $\Delta F508$ mutantının ve YFP raportörünün ekspresyonun yönlendiren adenoviral vektörlerle kalıtımlanmaktadır. Hücreler; CFTR kanalının membranına düzgün katlanmaya ve göçe olanak sağlanması amacıyla 24 saat boyunca 27°C'de, %5 CO_2 inkübe edilmektedir veya 24 sa boyunca 27°C'de CFTR modülatörü ile tedavi edilmektedir.

15

Sonraki gün, CFTR kanallarına bir I^- çözeltisinin (137 mM NaI, 2.7 mM KI, 1.76 mM KH_2PO_4 , 10.1 mM Na_2HPO_4 , 5 mM glukoz) eklenmesinden önce 10 dakika boyunca glukonat tamponunda (137 mM dizodyumglukonat, 2.7 mM KCl, 1.76 mM KH_2PO_4 , 10.1 mM Na_2HPO_4 , 5 mM glukoz) cAMP indükleyici forskolin (10.67 μM) ve test bileşiği ile tedavi ile aktive edilmektedir. Floresansın I^- -indüklenmiş söndürmesi, 7 saniye boyunca I^- 'nin enjeksiyonundan hemen sonra kaydedilmektedir. Kanal açılışının arttırılması için bir bileşiğin kapasitesi, floresanstaki düşüle doğrudan ilişki göstermektedir ve $(1 - (F - F_0)/F_0))$ olarak ifade edilmektedir ve bir EC_{50} , bir

25

(1-F/F0)'a karşı bileşik konsantrasyon grafiğinden elde edilebilmektedir.

Örnek 7. Hücresel tahliller

- 5 Birincil insan bronşiyal epitelyal hücre kültürlerinin üzerinde elektrofizyolojik ölçümler; klinik etkililiğın kullanılabir prelinik temsilidir (Rowe ve Verkman, 2013), bu yüzden bileşikler, elektrofizyolojik ölçüm tahlilleri olan Ussing odası ve/veya TECC tahlilinde değerlendirilmektedir.

10 7.1. Ussing odaları tahlili

7.1.1. Protokol

- 15 Ussing odaları tahlili, akciğer epitelyal hücrelerinin bazolateral ve apikal membran üzerinde üretilen kısa devre akımı (I_{sc}) ölçülmesiyle kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanalları işlevselliğini ölçmektedir.

- 20 I_{sc} 'nin ölçülmesi amacıyla, epitelyum, transepitelyal potansiyelinin (V_t) 0 mV'de tutulması için bir güçlendiriciye geri besleme ile ayarlanan bir akım enjekte edilmesiyle kısa devre yapılmaktadır. Gerekli olan akım miktarı bir geri besleme devresi ile ayarlanmaktadır ve kesintisiz olarak ölçülmektedir. Aralıklı olarak voltaj, 0 mV'den farklı değerlere kenetlenmektedir böylelikle transepitelyal direncin (R_t) bir tahminini etkinleştirmektedir.

- 25 Bu amaca yönelik olarak, CFTR $\Delta F508$ mutasyonu (hAEC-CF, Epithelix) için homozigot olan veya CFTR G551D ve $\Delta F508$ mutasyonları için (University of Chapel Hill, North Carolina) heterozigot olan CF hastalarından izol edilen bronşiyal epitelyal hücreleri, tip IV kolajen-kaplı Snapwell desteklerine (Corning-Costar) kaplanmaktadır. İnsan hava yolu epitelyumu, *in vivo* yalancı çok katlı kirpikli epitele benzeyen kuyucuk farklılaştırılmış polarize kültürlerle 21 gün boyunca bir hava-sıvı arayüzünün provizyonu ile üretilmektedir (Fulcher ve ark., 2005).
- 30 Homozigot $\Delta F508$ CFTR numunelerinin durumunda, farklılaştırılmış hücreler; elektrofizyolojik kayıtlardan önce, membran üzerinde düzgün bir şekilde katlanmış CFTR proteinin yeterli ekspresyonuna olanak sağlanması için (48 saat bazolateral tedavi ve 24 saat apikal tedavi) 3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 ABD, Cat n# S1565) ile tedavi edilmektedir. Heterozigot G551D/ $\Delta F508$ 'e yönelik olarak, farklılaştırılmış hücreler
- 35 böylece kayıtlar için kullanılmaktadır

Elektrofizyolojik kayda yönelik olarak, insan hava yolu epitelyumu, kısa devre akımı (I_{sc}) ölçümüne yönelik olarak Ussing odalarında sabitlenmektedir. Epitelyum, bir Cl^- gradyanı üretmesi için, bazolateral taraf üzerinde NaCl-Ringer çözeltisinde (120 mM NaCl, 25 mM $NaHCO_3$, 1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4 , 0.8 mM K_2HPO_4 , pH 7.4, 5 mM glukoz) ve apikal taraf üzerinde glutamat-ringer çözeltisinde (120 mM sodyum glutamat, 25 mM $NaHCO_3$, 1.2 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 0.8 mM KH_2PO_4 , 0.8 mM K_2HPO_4 , pH 7.4, 5 mM glukoz) bulunmaktadır. Her iki oda da %5 O_2 , %5 CO_2 ile gazlandırılır ve 27°C'de muhafaza edilmiştir. Apikal amilorid, ENaC akımlarını önlemesi için kullanılırken forskolin, CFTR uyarılması için hem apikal hem de bazolateral taraf üzerine uygulanmaktadır. Forskolin tetiklemesinden sonra, bileşikler, CFTR kapamasını artırmaya yönelik olarak potansiyellerinin test edilmesi için her iki taraf üzerine eklenmektedir. I_{sc} 'de artış artıran CFTR etkinliğine yönelik bir ölçüm olarak kullanılmaktadır. EC_{50} değerleri, birinci hücreler üzerinde kısa devre akımı üzerinde bileşiğin farklı konsantrasyonlarının etkisinin ölçülmesiyle üretilmektedir, bu amaca yönelik olarak aynı snapwell, bileşiğin artan miktarının eklenmesine yönelik olarak kullanılmaktadır ve her bir adımda I_{sc} sinyalinde artış sonrasında bir doz yanıt eğrisine dönüştürülmektedir.. Inh-172, CFTR için bir spesifik inhibitör, test edilen bileşiklerin özgüllüğünün test edilmesi için kullanılmaktadır.

7.2. TECC tahlili

7.2.1. Birincil bronş epitelyal hücreler Protokolü

TECC (Transepitelyal Kenetleme Devresi, EP-tasarımı) tahlili, akciğer epitelyal hücrelerinin bazolateral ve apikal membran üzerinde üretilen kısa devre akımı (I_{sc}) ölçülmesiyle kistik fibrozis Transmembran İletkenliği düzenleyici (CFTR) kanallarının işlevselliğini ölçmektedir. TECC'de transepitelyal potansiyel PD ve transepitelyal direnç (R_t), bir açık devrede ölçülmektedir ve Ohm kanunun kullanılarak I_{sc} 'ye dönüştürülmektedir. 24 kuyucuk, Ussing odalarında kıyasla daha yüksek bir verimliliğe olanak sağlayacak şekilde eş zamanlı olarak ölçülebilmektedir.

Bu amaca yönelik olarak, CFTR $\Delta F508$ mutasyonuna (hAEC-CF, Epithelix) yönelik olarak homozigot olan CF hastalarından izol edilen bronşiyal epitelyal hücreler, tip IV kolajen-kaplı Transwell destekleri üzerinde (Costar) kaplanabilmektedir. İnsan hava yolu epitelyumu, in vivo yalancı çok katlı kirpikli epitele benzeyen kuyucuk farklılaştırılmış polarize kültürlerle 21

gün boyunca bir hava-sıvı arayüzünün provizyonu ile üretilmektedir (Fulcher ve ark., 2005). Homozigot $\Delta F508$ CFTR numunelerinin durumunda, farklılaştırılmış hücreler; elektrofizyolojik kayıtlardan önce, membran üzerinde düzgün bir şekilde katlanmış CFTR proteinin yeterli ekspresyonuna olanak sağlanması için (48 saat bazolateral tedavi ve 24 saat apikal tedavi) 3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 ABD, Cat n# S1565) ile tedavi edilmektedir. İnsan hava yolu epitelyumu, in vivo yalancı çok katlı kirpikli epitele benzeyen kuyucuk farklılaştırılmış polarize kültürler 21 gün boyunca bir hava-sıvı arayüzünün provizyonu ile üretilmektedir (Fulcher ve ark., 2005). Homozigot $\Delta F508$ CFTR numunelerinin durumunda, farklılaştırılmış hücreler; elektrofizyolojik kayıtlardan önce, membran üzerinde düzgün bir şekilde katlanmış CFTR proteinin yeterli ekspresyonuna olanak sağlanması için (48 saat bazolateral tedavi ve 24 saat apikal tedavi) 3 μM VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 ABD, Cat n# S1565) ile tedavi edilmektedir. Heterozigot G551D/ $\Delta F508$ 'e yönelik olarak, farklılaştırılmış hücreler böylece kayıtlar için kullanılmaktadır

Bileşikler hakkında bilgi, bileşikler bir akut moda veya bir kronik moda eklendiğinde artırılmış CFTR etkinliğine bakılarak homozigot $\Delta F508$ CFTR numuneleri üzerinden elde edilebilmektedir. VG551D/ $\Delta F508$ CFTR heterozigot numuneler üzerinde bileşikler, farklılaştırılmış hücrelere bir akut modda eklenmektedir.

Akut moda yönelik olarak, elektrofizyolojik kayıtlar için, indan hava yolu epitelyumu, elektrofizyolojik ölçüm için TECC iletken plakası sabitlenmektedir ve 37°C'de tutulmaktadır. Epitelyum, hem bazolateral hem de apikal taraf üzerinde bir NaCl-Ringer çözeltide (120 mM NaCl, 25 mM NaHCO_3 , 1.2 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgCl_2 , 0.8 mM KH_2PO_4 , 0.8 mM K_2HPO_4 , pH 7.4, 5 mM glukoz) yerleştirilmektedir. Apikal amilorid, ENaC akımlarını önlemesi için kullanılırken forskolin, CFTR uyarılması için hem apikal hem de bazolateral taraf üzerine uygulanmaktadır. Forskolin tetiklemesinden sonra, bileşikler, CFTR kapılması artırılmasına yönelik olarak potansiyellerinin test edilmesi için her iki taraf üzerine eklenmektedir. Ölçümler, her 2 dakikada bir kayıtlarla bir 20 dakikalık zaman dilimi süresinde yapılmaktadır. I_{SC} 'de artışı artırılmış CFTR etkinliğine yönelik bir ölçüm olarak kullanılmaktadır. EC_{50} değerleri, birinci hücreler üzerinde farklı konsantrasyonların etkisinin ölçülmesiyle üretilmektedir, bu amaca yönelik olarak her bir snapwell, farklı bir bileşik konsantrasyonu ile tedavi edilmektedir. Inh-172, CFTR için bir spesifik inhibitör, test edilen bileşiklerin özgüllüğünün test edilmesi için kullanılmaktadır

Kronik moda yönelik olarak, farklılaştırılmış hücreler; elektrofizyolojik kayıtlardan önce 3 μ M VX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054 ABD, Cat n# S1565) ve farklı konsantrasyonlarda güçlendirici bileşikler (48 saat bazolateral tedavi ve 24 saat apikal tedavi) ile tedavi edilmiştir. Elektrofizyolojik kayda yönelik olarak, insan hava yolu epitelyumu, elektrofizyolojik ölçüm için TECC sınıma plakasına sabitlenmektedir ve 37°C'de tutulmaktadır. Epitelyum, hem bazolateral hem de apikal taraf üzerinde bir NaCl-Ringer çözeltide (120 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 0.8 mM KH₂PO₄, 0.8 mM K₂HPO₄, pH 7.4, 5 mM glukoz) yerleştirilmektedir. Apikal amilorid, ENaC aktivitesini önlemesi için kullanılırken forkolin, CFTR uyarılması için hem apikal hem de bazolateral taraf üzerine uygulanmaktadır. Ölçümler, her 2 dakikada bir kayıtlarla bir 20 dakikalık zaman dilimi süresinde yapılmaktadır. I_{sc} 'de artış, artmış CFTR etkinliğine yönelik bir ölçüm olarak kullanılmaktadır. EC₅₀ değerleri, birinci hücreler üzerinde I_{sc} üzerinde farklı konsantrasyonların etkisinin ölçülmesiyle üretilmektedir, bu amaca yönelik olarak her bir snapwell, farklı bir bileşik konsantrasyonu ile tedavi edilmektedir. Inh-172, CFTR için bir spesifik inhibitör, test edilen bileşiklerin özgüllüğünün test edilmesi için kullanılmaktadır.

Benzer TECC tahlilleri, kanal etkinliği üzerinde bileşiğin etkisinin saptanması için diğer kanal kapama bozukluğu veya kanal iletkenliği bozuk CFTR mutantlarına yönelik olarak birincil hücreler kullanılarak geliştirilmiştir. Mutantlar örnekleri; R117H, G178R'yi içermektedir. Benzer şekilde G542X, W1282X içeren, sınıf II CFTR mutantları olan birincil hücreler; ve N1303K içeren ek sınıf II mutantları elektrofizyolojik kayıtlara yönelik olarak kullanılabilmektedir.

7.2.2. Bulgular

25

Bu protokole tabi tutulduğunda, aşağıdaki değerler elde edilmektedir. DMSO (referans değeri) olarak ölçülen ΔI_{sc} ve test edilen bileşikle ölçülen ΔI_{sc} arasındaki fark.

7.2.2.1. Kısa devre akımı (I_{sc}) ölçümleri

30

Tablo XIV. 3 μ M'de buluşun örnek bileşiklerine yönelik TECC tahlili bulguları

Bileşik #	ΔI_{sc} (μ A/cm ²)	ΔI_{sc} (μ A/cm ²), DMSO	Akım artışı (μ A/cm ²)
2	10.9207	-0.7427	11.6634
4	4.6728	-0.5211	5.1939

10	3.9356	-0.5211	4.4567
----	--------	---------	--------

Tablo XV. 50 nM'de buluşun örnek bileşiklerine ve karşılaştırma bileşiklerine yönelik TECC tahlili bulguları

Bileşik #	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$), DMSO	Akım artışı ($\mu A/cm^2$)
2	4.5996	-0.3248	4.9244
A	-0.3807		-0.0559
B	0.1807		0.5055
E	0.1663		0.4911

Tablo XVI. 50, 100 ve 200 nM'de buluşun örnek bileşiklerine ve karşılaştırma bileşiklerine yönelik TECC tahlili bulguları

Konsantrasyon	DMSO	Bileşik A ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Bileşik B ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Bileşik E ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)	Bileşik 2 ΔI_{sc} ($\mu A/cm^2$)
50 nM		-0.3807	0.1807	0.1663	4.5996
100 nM	-0.3734	-0.5401	0.4762	-0.0318	4.9327
200 nM		-0.6598	0.8022	0.5241	5.0457

Yukarıda Tablo XIV, Tablo XV, ve Tablo XVI'da ve Şekil 1'de gösterildiği üzere, buluşun bileşikleri, 3 μ M, veya 50 nM, veya 50/100/200 nM'de CFTR proteini üzerinde bir etkinlik göstermektedir buna karşın bu tür bir etkinlik, referans değeri seviyesinde kalan yapısız analoglar için (karşılaştırma bileşikler A, B ve E) ölçülmemiştir.

7.2.2.2. CFTR $\Delta F508$ TECC tahlili EC_{50} ölçümleri

Tablo XVII. 50 nM'de buluşun örnek bileşiklerine ve karşılaştırma bileşiklerine yönelik CFTR $\Delta F508$ EC_{50} 'de TECC tahlili

Bileşik #	EC_{50}
2	36.96
6	165.4, 60.93
9	237.1, 65.02
21	16.27
105	54.43
154	502.1

7.2.3. FRT - CFTR G551D Protokolü

G551D kayıtlarında yönelik olarak, stabil olarak G551D CFTR (Rosalind Franklin University of medicine and science'dan, Chicago, Illinois elde edilen, bir düşük CFTR-G551D eksprese

eden hücre çizgisi ve yüksek CFTR-G551D eksprese eden hücre çizgisi) Balı Sıçan Tiroid (FRT) hücreleri Transwell desteklerinin (Costar 6.5mm Çap, 0.4µM gözenek büyüklüğü) üzerine kaplanmaktadır. Hücreler elektrofizyolojik okumalardan önce sıvı-sıvı arayüz koşullarında 8-10 gün boyunca yetiştirilmiştir. Elektrofizyolojik kayda yönelik olarak, FRT-G551D hücreleri, elektrofizyolojik ölçüm için TECC silindirik plakasına sabitlenmektedir ve 37°C'de tutulmaktadır. Epitelyum, hem bazolateral hem de apikal taraf üzerinde FBS besiyeri olmadan hepes tamponlanmış kültürleme besiyerinde yetiştirilmektedir. Apikal amilorid, ENaC aktivitesini önlemesi için kullanılırken forskolin, CFTR uyarması için hem apikal hem de bazolateral taraf üzerine uygulanmaktadır. Forskolin tetiklemesinden sonra, bileşikler, CFTR kapamasına artırımlı olarak potansiyellerinin test edilmesi için her iki taraf üzerine eklenmektedir. Ölçümler, her 2 dakikada bir kayıtlarla bir 10 dakikalık zaman dilimi süresinde yapılmaktadır. I_{sc} 'de artışı artırımlı CFTR etkinliğine yönelik bir ölçüm olarak kullanılmaktadır. EC_{50} değerleri, birinci hücreler üzerinde I_{sc} üzerinde farklı konsantrasyonların etkisinin ölçülmesiyle üretilmektedir, bu amaca yönelik olarak her bir transwell, farklı bir bileşik konsantrasyonu ile tedavi edilmektedir. Inh-172, CFTR için bir spesifik inhibitör, test edilen bileşiklerin özgüllüğünün test edilmesi için kullanılmaktadır.

7.2.4. CFTR G551D TECC tahlili EC_{50} ölçümleri

Bu protokole tabi tutulduğunda, aşağıdaki EC_{50} ölçülmektedir.

Tablo XVIII. Yüksek ekspresyon hücrelerinde buluşun örnek bileşiklerine ve karşılaştırma hücrelerine yönelik CFTR G551D EC_{50} 'de TECC tahlili

Bileşik #	EC_{50}
2	66.16, 90.25, 85, 61.52, 57.84, 87.43
9	360.7, 527, 694.8, 400.1, 510.7
25	70
35	43.7
110	192.7
136	62470

7.3. Patch-Kenetleme Tahlilleri

Patch kenetleme, hücre membranında bir izol yamasında her bir iyon kanal etkinliğini çalışması için kullanılabilen çok yönlü ve güçlü bir tekniktir. Patch-kenetleme deneyleri, Yaban tip CFTR, $\Delta F508$ CFTR veya G551D CFTR kanalları fazla eksprese eden hücrelerden kesip çıkarılan ters yüz yamalarda CFTR kanal etkinliği üzerinde bileşikleri üzerinde etkileri

nicemlendirmesi için gerçekleştirilebilmektedir. Spesifik olarak, $\Delta F508$, yaban tip veya G551D CFTR'nin açık olasılığı, istatistiksel analize yönelik olarak farklı yamalardan hesaplanabilmektedir. CFTR kanalının açık olasılığı üzerinde bileşiğin etkisi, literatürde ölçülen veya açılanan şekilde bileşiğin yokluğunun açık olasılığına karşılaştırılabilmektedir. CFTR'nin modülatörleri, mutant CFTR'nin açık olasılığını artıracaktır.

Bileşiklerin gücünün saptanması için tüm hücre patch kenetleme deneyleri. Buna yönelik olarak, G551D CFTR (FRT önceki teknik) içeren hücreler, mV'de tutulmaktadır ve her 5 saniyede bir -100 ila +10 mV arasında artmaktadır. CFTR akımı, -100 mV'de ölçülmektedir ve akım hücre stabilitesinin izlenmesi için -50 mV'de (Cl⁻ için tersinime yakın) izlenmektedir. Her bir hücre için, bir referans değeri akımı kaydedilmektedir, 10 μ M FSK, bileşiğin farklı konsantrasyonları (her bir 4-5 dk) ve sonrasında normalizasyon için %100 aktivasyon olarak işlev göre 10 μ M bileşiği takiben 8-10 dk boyunca uygulanır. Son olarak, bir inhibitör kokteyli (10 μ M CFTRinh-172 ve 20 μ M GlyH101), CFTR'den kaynaklanan akım doğrulaması için eklenmektedir.

Örnek 8. Farmakokinetik, DMPK ve Toksisite Tahlilleri

8.1. Termodinamik çözünürlük

Test bileşiğinin 1 mg/mL'lik bir çözeltisi, bir cam flakonda oda sıcaklığında 0.2M fosfat tampon pH 7.4 veya bir 0.1M sitrat tamponda pH 3.0 hazırlanmaktadır.

Numuneler, 24 saat boyunca oda sıcaklığında 3.0 h'da bir Rotatör tahriği STR 4'de (Stuart Scientific, Bibby) döndürülmektedir.

24 sa sonra, numunenin 800 μ L'si, eppendorf tüpüne aktarılır ve 14000 dds'de 5 dk santrifüj edilmektedir. Numuneye ait süpernatant 200 μ L'si sonrasında bir Çok ekranlı Çözünürlük Plakasına (Millipore, MSSLBPC50) aktarılır ve süpernatant bir vakum manifoldu yardımıyla bir Greiner polipropen V-taban 96 kuyucuklu plakaya (Cat no.651201) filtrelenmektedir (10-12" Hg). Filtratın 5 μ L'si, standart eğri (Greiner, Cat no.651201) içeren plakada inükle edilmesi için kullanılan aynı tamponun 95 μ L'sine (F20) seyreltilmektedir.

Bileşiğe yönelik standart eğri, DMSO'da (5000 μ M) bir 10mM DMSO stok çözelti seyreltilmiş faktör 2'den başlayarak DMSO'da yeni yeni bir şekilde hazırlanmaktadır ve sonrasında

19.5µM'ye kadar DMSO'da seyreltilmektedir. 5000µM'den seyreltme serisinin 3µL'si sonrasında, 97µL asetonyitril-tampon karışımı (50/50) aktarılmaktadır. Nihai konsantrasyon aralığı 2.5 ila 150 µM'dir.

5 Plaka, sızdırmazlık malzemeleri (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) ile sızdırmaz hale getirilmektedir ve numuneler molekülün uygun kütesinin saptanması için Quanoptimize kullanılarak optimize edilen koşullar altında LCMS (Waters'dan elde edilen ZQ 1525) üzerinde oda sıcaklığında ölçülmektedir.

10 Numuneler, 1mL/dk'lık bir akış hızına sahip LCMS üzerinde analiz edilmektedir. Bir çözücü A, 15mM amonyak ve çözücü B asetonytrildir. Numune, Waters'dan elde edilen, bir XBridge C18 3.5µM (2.1 x 30mm) kolonu üzerinde pozitif iyon spreji altında çalıştırılmaktadır. Çözücü gradyanı 2 dk'lık bir toplam çalışma süresine sahiptir ve %5 B ila %95 B aralığında değişim göstermektedir.

15

Pik bölgeleri, Masslynx yazılımı aracılığıyla analiz edilmektedir ve numunelerin pik bölgeleri, bileşiğin çözünürlüğünün elde edilmesi için standart eğriye karşılaştırılmaktadır.

Çözünürlük değerleri, µM veya µg/mL olarak rapor edilmektedir.

20

8.2. **Sulu Çözünürlük**

DMSO'da bir 10mM stoktan başlayarak, bileşiğin bir seri seyreltmesi, DMSO'da hazırlanmaktadır. Seyreltme serisi, bir 96 NUNC Maxisorb plakası (F-tabanlı) aktarılmaktadır (Cat no. 442404) ve 0.1M fosfat tamponu pH7.4 veya 0.1M sitrat tamponu pH3.0 oda sıcaklığında eklenmektedir.

Nihai konsantrasyon, 5 eşit seyreltme adımıyla 300µM ila 18.75µM aralığında değişim göstermektedir. Nihai DMSO konsantrasyonu %3'ü aşmamaktadır. 200µM Piren, her bir 96 kuyucuklu plakanın köşe noktalarına eklenmektedir ve mikroskop üzerinde Z-ekseninin kalibrasyonuna yönelik olarak bir referans noktası olarak işlev görmektedir.

Tahlil plakaları sızdırmaz hale getirilmektedir ve 230 dds'de sallarken 37°C'de 1 sa boyunca inkübe edilmektedir. Plakalar sonrasında, konsantrasyon başına çökeltinin her bir resmini sağlayan bir beyaz ışık mikroskop altında taramaktadır. Çökelti, analize edilmektedir ve bir

35

grafik üzerine çizilebilen bir yazılım programına bir sayıya dönüştürülmektedir. Bileşiğin tamamen çözünmüş olarak görüldüğü birinci konsantrasyon, rapor edilen konsantrasyondur; bununla birlikte asıl konsantrasyon bu konsantrasyon ve bir daha yüksek seyreltme adımı arasında bir yerde bulunmaktadır

5

Bu protokole göre ölçülen çözünürlük değerleri, µg/mL olarak rapor edilmektedir.

8.3. **Plazma Protein Bağlama (Denge Diyali)**

- 10 DMSO'da bileşiğin bir 10mM stok çözeltisi, DMSO'da bir faktör 5 ile seyreltilmektedir. Bu çözelti ayrıca, 10µM'lik bir nihai konsantrasyonla ve %0.5 oranında nihai DMSO konsantrasyonu ile (PP-Masterblock 96kuyucukta (Greiner, Cat no. 780285) 1094.5µL plazmada 5.5µL) yeni erimiş insan, sıçan, fare veya köpek plazmasında seyreltilmektedir.
- 15 Deliklere sahip Pierce Red Device plakası (ThermoScientific, Cat no. 89809) hazırlanmaktadır ve tampon odasında 750µL PBS ve plazma odasında tıkanıklı plazmanın 500µL'si ile doldurulmaktadır. Plaka, 230 dds'de sallanırken 37°C'de 4 sa boyunca inkübe edilmektedir. İnkübasyondan sonra, her iki odanın 120µL'si, 96-kuyucuk yuvarlak taban, PP derin kuyucuklu plakada (Nunc, Cat no. 278743) 360µL asetonitrile aktarılmaktadır ve bir
- 20 alüminyum folyo kapak ile sızdırmaz hale getirilmektedir. Numuneler, karıştırılmaktadır ve 30 dk boyunca buz üzerine yerleştirilmektedir. Bu plaka sonrasında 4°C'de 1200 rcf'de (relatif santrifüj kuvveti) 30 dk santrifüj edilmektedir ve süpernatant, LCMS üzerinde analize yönelik olarak 96 v-taban PP plakasına (Greiner, 651201) aktarılmaktadır
- 25 Plaka, sızdırmazlık malzemeleri (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) ile sızdırmaz hale getirilmektedir ve numuneler molekülün uygun kütlesinin saptanması için Quanoptimize kullanarak optimize edilen koşullar altında LCMS (Waters'dan elde edilen ZQ 1525) üzerinde oda sıcaklığında ölçülmektedir.
- 30 Numuneler, 1mL/dk'lik bir akış hızına sahip LCMS üzerinde analiz edilmektedir. Bir çözücü A, 15mM amonyak ve çözücü B asetonitrildir. Numune, Waters'dan elde edilen, bir XBridge C18 3.5µM (2.1 x 30mm) kolonu üzerinde pozitif iyon spreji altında çalıştırılmaktadır. Çözücü gradyanı 2 dk'lık bir toplam çalışma süresine sahiptir ve %5 B ile %95 B aralığında değişim göstermektedir.

35

Tampon odası ve plazma odasında bileşikten pik alanı %100 bileşik olduğu düşünülmektedir. Plazmaya bağlanan yüzde, bu sonuçlardan elde edilmektedir ve plazmaya bağlanma yüzdesi olarak rapor edilmektedir.

- 5 PBS'de nihai test konsantrasyonunda bileşiğin çözünürlüğü, çöktürmemenin gözlemlenip gözlemlenmediğinin belirtilmesi için mikroskopla incelenmektedir.

8.4. **Caco2 Geçirgenliği**

- 10 Çift yönlü Caco-2 tahlilleri, aşağıda açıklanan şekilde gerçekleştirilmektedir. Caco-2 hücreleri, Hücre Kültürlerinin Avrupa Koleksiyonundan elde edilmektedir (ECACC, cat 86010202) ve 24 kuyucuklu Transwell kuyucuklarında (Fisher TKT-545-020B) bir 21 günlük hücre kültüründen sonra kullanılmaktadır.

- 15 2×10^5 hücre/kuyucuk, DMEM + GlutaMAXI + %1 NEAA + %10 FBS (FetalKlon II) + %1 Pen/Strep'ten oluşan kaplama besiyerinde tohumlanmaktadır. Besiyeri, her 2 - 3 günde değiştirilmektedir.

- 20 Test referans bileşikler, (propranolol ve rodamın123 veya vinblastin, tümü Sigma'dan satın alınmaktadır), 25 mM HEPES (pH7.4) içeren Hanks Dengeli Tuz Çözeltisinde hazırlanmaktadır ve %0.25 oranında bir nihai DMSO konsantrasyonu ile 10 μ M'lik bir konsantrasyonda Transwell plaka düzeneğinin ya apikal (125 μ L) ya da bazolateral (600 μ L) odalarına eklenmektedir.

- 25 50 μ M Lucifer yellow (Sigma), Lucifer Yellow nüfuzunun izlenmesiyle hücre tabakalarının bütünlüğünün değerlendirilmesi için tüm kuyucuklarda donör tampona eklenmektedir. Lucifer Yellow (LY) lipofilik bariyerlere serbest bir şekilde nüfuz edemediği için, LY taşıması yüksek bir derecesi, hücre tabakasının zayıf bir bütünlüğünü belirtmektedir.

- 30 Bir orbital çalkalama kabında 150 dds'de çalkalanırken 37°C'de 1 sa inkübasyondan sonra, 70 μ L alikotlar, hem apikal (A) hem de bazal (B) odalardan alınmaktadır ve bir 96 kuyucuklu plakada analitik iç standart (0.5 μ M karbamazepin) içeren 100 μ L 50:50 asetonitril:su çözeltisine eklenmektedir.

- 35 Lucifer yellow, bazolateral ve apikal taraftan 150 μ L'lik sıvı içeren bir temiz 96 kuyucuklu plakada Spectramax Gemini XS (Ex 426nm ve Em 538nm) ile ölçülmektedir.

Numunelerdeki bileşimin konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografi/kütle kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) ile ölçülmektedir.

5 Görünür geçirgenlik (P_{app}) değerleri, aşağıdaki ilişkiden hesaplanmaktadır

$$P_{app} = \frac{[\text{bileşik}]_{\text{alıcı}} - [\text{bileşik}]_{\text{donör}}}{[\text{bileşik}]_{\text{donör}} \times V_{\text{donör}} / T_{\text{ink}} \times V_{\text{alıcı}}} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

10 V = oda hacmi

T_{ink} = inkübasyon süresi.

Yüzey alanı = 0.33 cm^2

15 Çözünür oranlar apikal hücre yüzeyinden aktif olarak, $P_{app} B > A / P_{app} A > B$ 'nin oranı kullanılarak hesaplanmaktadır

Aşağıdaki tahlil kabul kriteri kullanılmaktadır

20 Propranolol: $P_{app} (A > B)$ değeri $\geq 20 (X 10^{-6} \text{ cm/s})$

Rodamin 123 veya Vinblastin: Çözünür oran ≥ 5 ile $P_{app} (A > B)$ değeri $< 5 (X 10^{-6} \text{ cm/s})$.

Lucifer yellow geçirgenliği: $\leq 100 \text{ nm/s}$

8.5. MDCKII-MDR1 Geçirgenliği

25 MDCKII-MDR1 hücreleri, P-glikoprotein (P-gp) kodlayan, indna çoklu ilaç direncini (MDR1) fazla eksprese eden, Madin-Darby köpek böbrek epitelyal hücreleridir. Hücreler Hollanda Kanseri Enstitüsünden elde edilmektedir ve 24-kuyucuk Millicell hücre kültürü yerleştirme plakalarında 3-4 gün hücre kültüründen sonra kullanılmaktadır. İki yönlü MDCKII-MDR1 geçirgenlik tahlili, aşağıda açıklanan şekilde gerçekleştirilmektedir.

30

3×10^5 hücre/kuyucuk (1.2×10^5 hücre/kuyucuk), DMEM + %1 Glutamax-100 + %1 Antibiyotik/Antimikotik + %10 FBS (Biowest, S1810) içeren kaplama besiyerinde tohumlanmaktadır. Hücreler, 3-4 gün boyunca CO_2 inkübatörde bırakılmaktadır. Besiyeri, tohumlamadan 24 sa sonra ve deney gününde değiştirilmektedir.

35

Test ve referans bileşikler (amprenavir ve propranolol), Dulbecco fosfat tamponu salinde (D-PBS, pH7.4) hazırlanmaktadır ve %1 oranında bir nihai DMSO konsantrasyonu ile 10 µM 'lik (amprenavir durumunda 0.5 µM) bir nihai konsantrasyonda Millicell hücre kültürü yerleştirme plaka düzeneklerinin ya apikal (400µL) ya da bazolateral (800µL) odalarında eklenmektedir.

100µM Lucifer yellow (Sigma), Lucifer Yellow nüfuzunun izlenmesiyle hücre tek tabakalarındaki bütünlüğünün değerlendirilmesi için tüm donör tampon çözeltilerine eklenmektedir. Lucifer yellow, hücreler arası yola yönelik bir floresan markördür ve tahlil sırasında sıklıkla birleşme bütünlüğünü doğrulaması için her tek tabakada bir iç kontrol olarak kullanılmaktadır.

150 dds'de bir orbital çalkalama kabında çalkalanırken 37°C'de 1 sa inkübasyondan sonra, 75µL alikotlar, hem apikal (A) hem de bazal (B) odalardan alınmaktadır ve bir 96 kuyucuklu plakada analitik iç standart (10 ng/mL varfarin) içeren 225µL asetronitril:su çözeltisine (2:1) eklenmektedir. Alikot alma aynı zamanda, başlangıç (Co) konsantrasyonun elde edilmesi için donörden deneyin başlangıcında gerçekleştirilmektedir.

Numunelerdeki bileşiğin konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografi/kütle kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) ile ölçülmektedir.

Lucifer yellow, tüm alıncı kuyucuklardan (bazolateral ya da apikal taraf) sıvıdan 150 µL'sini içeren bir 96 kuyucuklu plakada bir Fluoroscan Ascent FL Thermo Scientific (Ex 485nm ve Em 530nm) ile ölçülmektedir.

8.6. Mikrozomal stabilite

DMSO'da bileşiğin bir 10mM stok çözeltisi, 96 derin kuyucuklu plakada (Greiner, Cat no.780285) 105mM fosfat tamponda, pH7.4, 6µM'ye seyreltilmektedir ve 37°C'de yeniden eklenmektedir.

700U/mL'lik bir Glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz (G6PDH, Roche, 10127671001) çalışma stok çözeltisi, 105mM fosfat tamponda, pH7.4, bir faktör 1:700 ile seyreltilmektedir. 0.528M MgCl₂.6H₂O (Sigma, M2670), 0.528M glukoz-6-fosfat (Sigma, G-7879) ve 0.208M NADP⁺ (Sigma, N-0505) içeren bir eş faktör karışımı, 105mM fosfat tamponda, pH7.4, faktör 1:8 ile seyreltilmektedir.

İlgili türlerin (insan, fare, sıçan, köpek ...) 1 mg/mL karaciğer mikrozomları (Tedarikçi, Xenotech), 0.8U/mL G6PDH veya eş faktör karışımı (6.6mM MgCl₂, 6.6mM glukoz-6-fosfat, 2.6mM NADP+) içeren bir çalışma çözeltisi yapılmaktadır. Bu karışım, oda sıcaklığında, asla 20 dakikadan fazla olmayacak şekilde, 15 dakika boyunca ön inkübe edilmektedir.

Ön inkübasyondan sonra, bileşik çözeltisi ve mikrozomları içeren karışım, eşit miktarda birlikte eklenmektedir ve 300 dds'de 30 dk boyunca inkübe edilmektedir. 0 dk'lık zaman noktasında, MeOH'nun iki hacmi, mikrozom karışımına eklenmesinden önce bileşik seyreltmesine eklenmektedir. İnkübasyon sırasında nihai konsantrasyon şunlardır: 3µM test bileşiği veya kontrol bileşiği, 0.5 mg/mL mikrozomlar, 0.4U/mL G6PDH, 3.3mM MgCl₂, 3.3mM glukoz-6-fosfat ve 1.3mM NaDP+.

İnkübasyonun 30 dk'sından sonra, tepkime, MeOH'nin 2 hacmiyle durdurulmaktadır.

Her iki zaman noktasından, numuneler karıştırılmaktadır ve santrifüj edilmektedir ve süpernatant LC-MS/MS üzerinde analiz için hasat edilmektedir. Alet yarıları (yani pik yükseklikler), geriye kalan bileşiğin yüzdesinin saptanması için sıfır zaman-noktası numunelerine (%100 olarak) refere edilmektedir. Standart bileşikler Propanolol ve Verapamil, tahlil tasarımı dahil edilmektedir.

Mikrozomol stabilite üzerindeki veri, 30 dk'den sonra geriye kalan bileşiğin toplam miktarının bir yüzdesi olarak ifade edilmektedir.

8.7. ***Kemirgenlerde farmakokinetik çalışma***

8.7.1. ***Hayvanlar***

Sprague-Dawley sıçanları (erkek, 5-6 haftalık), Janvier'den (Fransa) elde edilmektedir. Sıçanlar, tedaviden önce en az 5 gün boyunca ortama alıştırmaktadır ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü üzerinde tutulmaktadır. Sıcaklık, yaklaşık olarak 22°C'de muhafaza edilmektedir ve yiyecek ve su *istenildiği kadar* verilmektedir. Test bileşiklerinin uygulanmasından iki gün önce, sıçanlar, izofluran anestezisi altında şah damarında bir kateterin yerleştirilmesi için ameliyat geçirebilmektedir. Ameliyattan sonra, sıçanlar ayrı ayrı barındırılmaktadır. Sıçanlar, oral dozlamadan en az 16 saat önce ve 16 saat sonra gıdadan

yoksun bırakılmaktadır. Su istenildiği kadar sağlanmaktadır.

8.7.2. **Plazma farmakokinetik çalışmaları**

5 Bileşikler, intravenöz yol için PEG200/fizyolojik salinde (25/75) ve oral yol için %5 metilselüloz ve EtOH/PEG 200/ Metilselüloz %0.5 'te (hacim cinsinden 10/25/65) formüle edilmektedir. Test bileşikleri, 5 mL/kg'lık dozlama hacmi altında 5 mg/kg'da bir tek özofageal
10 gavaj olarak oral şekilde dozlanmaktadır ve 5 mL/kg'lık bir dozlama hacmi altında 1 mg/kg'da kuyruk damarı aracılığıyla bir bolus olarak intravenöz şekilde dozlanmaktadır. Her bir grup 5
15 sçandan oluşmaktadır. Kan numuneleri, şu zaman noktalarında anti-koagülant olarak lityum heparin ile şahdamarı aracılığıyla toplanmaktadır. 0,05 (intravenöz yol), 0,25 (oral yol), 0,5, 1, 3, 5, 8 ve 24 sa. Alternatif olarak, kan numuneleri, şu zaman noktalarında 0.25, 1, 3 ve 6 sa (oral yol) anti-koagülant olarak lityum heparin ile retro-orbital sinüste toplanmaktadır. Tüm kan numuneleri, 10 dk boyunca 1500 g'da santrifüj edilmektedir ve sonuçta oluşan plazma numuneleri -20°C bekleme analizinde muhafaza edilmektedir.

8.7.3. **Akciğer dağılım çalışmaları**

20 Bileşikler, oral yol ile %0.5 metilselüloz ve EtOH/PEG 200/ Metilselüloz %0.5'te (hacim cinsinden 10/25/65) formüle edilmektedir. Test bileşikleri, 5 mL/kg'lık bir dozlama hacmi altında 10 mg/kg'da bir tek özofageal gavaj olarak oral şekilde dozlanmaktadır. Her bir grup
12 sçandan oluşmaktadır. Her bir zaman noktasında, tipik olarak 1, 3, 6 ve 24 sa, hayvanlar ötanizi yapılmış ve kan ve akciğer numuneleri toplanmıştır. Kan numuneleri 10 dk boyunca
25 1500 g'de santrifüj edildiğinden, ve sonuçta oluşan plazma numuneleri, akciğer numuneleri ile birlikte, -20°C bekleme analizinde muhafaza edilmektedir.

8.7.4. **Plazma ve akciğer numunelerinde bileşik seviyelerinin miktar ölçümü**

30 Akciğer numuneleri, seramik boncuklarla varlığında çentiklenmektedir ve plazma ve akciğer numunelerindeki proteinler bir organik çözücü ile çöktürülmektedir. Her bir test bileşiğinin konsantrasyonları, kütle spektrometresinin bir pozitif ve negatif elektrosprey modunda çalıştırılarak bir LC-MS/MS yöntemi ile saptanmaktadır.

8.7.5. **Farmakokinetik parametrelerin saptanması**

35

Farmakokinetik parametreler, Winnonlin® veya Phoenix® (Pharsight®, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak hesaplanmaktadır

8.7.6. Veri analizi

Her bir hayvan için, akciğer-plazma oranı akciğerdeki ve plazmadaki bileşik konsantrasyonu arasındaki oran olarak belirlenmektedir. Her bir numune alma zaman noktasında, varyasyonun (%CV) ortalaması (sem) ve katsayı standart hatası üç hayvandan alınan veri kullanılarak hesaplanmaktadır

8.7.7. Bulgular

Bu protokole tabi tutulduğunda, aşağıdaki maruziyet değerleri elde edilmektedir.

Tablo XIX. Buluşun örnek bileşiklerinin maruziyet değerleri

Bileşik #	AUC(0-s) (ng.sa/mL)
2	3659, 1540, 1214
9	38930
15	1509
15	467
17	290
25	439

8.7.8. PXR hücresel aktivasyon testi

Tahlil, birincil işlevinin toksik maddelerin varlığında sitokrom P450'nin sentezini düzenlemek olduğu İnsan Pregnan X Reseptör (PXR) kullanarak, bileşiğin CYP indüksiyon etkinliğinin saptanmasını sağlamaktadır

Bu aktivasyon Tahlili, Cyprotex. (15 Beech Lane, Macclesfield, Cheshire. SK10 2DR Birleşik Krallık Tel: +44 (0)1625 505100) dışı kaynağı kullanılmaktadır

Transkripsiyonel aktivasyon, parlaklık ile izlenmektedir. Veriler, vehikül kontrolüne göre katlanma aktivasyonu olarak ifade edilmektedir. Test bileşiğinin ve pozitif kontrolün 5 veya daha fazla dozunun kullanımı EC₅₀'nin türemesine ve log-doz yanıt eğrilerinin lineer olmayan regresyonundan Emaks değerlerine olanak sağlamaktadır

Test bileşiği değerleri, pozitif kontrol için (10µM rifampisin) elde edilenlerle karşılaştırmaktadır

- 5 Pozitif kontrol ile elde edilen maksimal yanıtın %35'ine ayarlanması için önemli yanıtı.

8.7.9. İnsan karaciğer mikrozomlarında doğrudan CYP450 inhibisyonu

Tahlil, başlıca CYP450 izoenzimlerin bir bileşiğinin inhibisyon potansiyelini ölçmektedir.

10

Test bileşiğinin bir 5 mM stok çözeltisi, metanolde hazırlanmaktadır. Bu stok, test bileşiğinin yedi konsantrasyonu ile sonuçlanan (0.14-100 µM, %2 metanol), 50 mM potasyum fosfat tamponunda pH 7.4 bir 50 kat seyreltmeyi takiben seri olarak 1:3 oranında seyreltilmektedir.

- 15 Elde edilen bileşik seyreltmesi, 20 mg proteinde (BD Biosciences, ya Cat.No. 452161, ya da alternatif olarak Cat.No. 452117) insan hepatik mikrozomlarda ve prob substrata (bakınız aşağıdaki tablo) eklenmektedir.

- 20 37°C'de 5 dk boyunca çözeltinin ön ısıtılmasından sonra, tepkime, eş faktör karışımında (7.65 mg/mL glukoz-6-fosfat, 1.7 mg/mL NADP, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz 6U/mL'si) eklenmesiyle başlatılmaktadır

37°C'de inkübasyondan sonra (aşağıdaki Tablo), tepkime (50 µL) iç standarda (varfarin) sahip bir asetonitril:metanol (2:1) çözeltisinin 150 µL'sinin eklenmesiyle sonlandırılmaktadır

- 25 Numuneler santrifüj edilmektedir (535 g, 25 dk, +4°C) ve süpernatant fraksiyonlar LC-MS/MS ile analiz edilmiştir.

Kontrol yüzdesi şu şekilde hesaplanmaktadır

30
$$\% \text{ kontrol} = \frac{[\text{Met}]_{\text{test}}}{[\text{Met}]_{\text{çözücü}}} * 100$$

$[\text{Met}]_{\text{test}}$ = test bileşiği kontrol kuyucuğunda prob metabolitin konsantrasyonu

$[\text{Met}]_{\text{çözücü}}$ = çözücü kontrol kuyucuğunda prob metabolitin konsantrasyonu

Kontrol etkinliği yüzdesine karşı konsantrasyon grafikleri üretilmektedir ve IC₅₀ üretilmesi için

GraphPad Prism yazılımı kullanılarak sabitlenmektedir.

Tablo XX. İzoformlar ve test koşulları

P450 İzoform	Mikro zomlar (mg/mL)	Prob Substrat	Prob Metabolit	İnkübasyon (dk)	Pozitif Kontrol	Negatif Kontrol
1A2	0.1	Fenasetin (35 μ M)	Asetaminofen	10	Furafilin	Sülfafenazol
2C9	0.1	Diklofenak (10 μ M)	4'-OH-diklofenak	5	Sülfafenazol	Furafilin
2C19	0.25	S-(+)-Mefenitoin (30 μ M)	4'-OH-mefenitoin	15	Tranilsipromin	Fenasetin
2D6	0.1	Bufuralol (10 μ M)	OH-bufuralol	10	Kuinidin	Sülfafenazol
3A4	0.1	Midazolam (3 μ M)	1'-OH-midazolam	5	Ketokonazol	Sülfafenazol
3A4	0.25	Testosteron (100 μ M)	6 β -OH-testosteron	15	Ketokonazol	Sülfafenazol
3A4	0.1	Nifedipin (5 μ M)	Yükseltgenmiş nifedipin	5	Ketokonazol	Sülfafenazol
3A4	0.1	Atorvastatin (10 μ M)	2-OH Atorvastatin	10	Ketokonazol	Sülfafenazol

8.7.10. CYP450 tepkime fenotiplemesi

5

8.7.10.1. Protokol

Bu tahlilin amacı başlıca CYP450 izoenzimlerinden hangisinin bir test bileşiğinin metabolizmasında dahil edilebileceğinin değerlendirilmesidir.

10

Test bileşiğinin bir 1 mM stok çözeltisi, DMSO'da hazırlanmaktadır. Bu stok, 1 μ M, %01 DMSO'nun test bileşiğinin bir nihai tahlil konsantrasyonu ile sonuçlanan, 50 mM potasyum fosfat tamponunda pH 7.4 seyreltilmektedir. Bu bileşik seyreltmesi, cDNA-ekspresye insan sitokrom P450 izoenzimlerine eklenmektedir (BD Biosciences, Cat N° CYP1A2: 456203; CYP2C19: 456259; CYP2C9: 456258; CYP3A4: 456202; CYP2D6: 456217), izoform çalışmalarına dayanan spesifik koşullar: bakınız aşağıdaki Tablo:

15

37°C'de 10 dk ön soğutmadan sonra, tepkime, eşfaktör karışımına eklenmesiyle başlatılmaktadır (tahlildeki nihai tepkime konsantrasyonları şunlardır: 0.6 U/ml Glukoz-6-fosfat-dehydrogenase (G6PDH), 3.3 mM MgCl₂, 3.3 mM glukoz-6-fosfat ve CYP3A4 için 1.3 mM NADP⁺, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2. Ve CYP2D6 için 0.6 U/mL G6PDH, 0.41 mM MgCl₂,

20

0.41 mM glukoz-6-fosfat ve 8.2 μ M NADP+).

Paralel olarak, bir stabilite kontrolü, inkübasyon süresi sınırlarında abunun stabilitesinin değerlendirilmesi için denştirilmiş (sıya) enzimler ve eşfaktör karışımı ile test bileşiğinin inkübe edilmesiyle gerçekleştirilmektedir.

Her bir zaman noktası için, 37°C'de inkübasyondan sonra (bakınız Tablo XXI), numuneler (50 μ L), iç standart ile (varfarin) 100 μ L asetronitril ile sonlandırılmaktadır. Numuneler santrifüj edilmektedir (805 g, 20 dakika, +4°C) ve süpernatant fraksiyonları filtrelanmaktadır (Varian Captiva Cat N°: A5960002), su/asetonitrilde (85/15) seyreltilmektedir ve LC-MS/MS ile analiz edilmektedir (bakınız Tablo 3). Alet yarımları (yani test bileşiğinin ve iç standardın pik alanları oranı) geriye kalan bileşiğin yüzdesinin saptanması için sınırlı zaman-noktası numunelerine (%100 olarak) refere edilmektedir. Geriye kalan test bileşiğinin %'sinin grafikleri, Graph Pad Prism yazılımı kullanılarak test bileşiğinin metabolizmasının profilinin saptanması için kullanılmaktadır.

Tablo XXI. CYP tepkime fenotiplemesine yönelik tahlili koşulları

Sitokrom P450 Izoform	Enzim (mg/mL)	İnkübasyon (dk)	Pozitif Kontrol
1A2	0.1	0-30-60	Fenasetin (1 μ M)
2C9	0.1	0-30-60	Diklofenak (1 μ M)
2C19	0.1	0-30-60	Omeprazol (1 μ M)
2D6	0.1	0-30-60	Dekstrometorfan (1 μ M)
3A4	0.1	0-30-60	Testosteron (1 μ M)

8.7.11. Zaman bağımlı inhibisyon (TDI)

8.7.11.1. Protokol

CYP3A4'e yönelik mekanizma tabanlı inhibisyon tahlili, herhangi bir TDI'nin varlığını değerlendirmesi için yürütülmektedir.

Test bileşiğinin bir 5 mM stok çözeltisi, metanolde hazırlanmaktadır. Bu stok, metanolde 1:3 oranında seri olarak seyreltilmektedir ve sonrasında 50 mM potasyum fosfat tamponu pH 7.4 ve insan karaciğer mikrozomları (BD Gentest) içeren karışıma kopya halinde eklenmektedir. Nihai tepkime durumları şu şekildedir: kopya halinde ve %2 metanolde hazırlanan yedi test bileşiği konsantrasyonları (0.14 - 100 μ M).

Spesifik koşulların bir özeti aşağıda gösterilmektedir.

Sitokrom P450 Izoform	Mikrozomlar (mg/ml)	Prob bileşiği	Prob Metabolit	İnküasyon (dk)	Pozitif Kontrol	Negatif Kontrol
3A4	0.1	Midazolam (3µM)	1'-OH-midazolam	5	Troleandomisin	Ketokonazol
3A4	0.25	Testosteron (100µM)	6β-OH-testosteron	15	Troleandomisin	Ketokonazol

5 37°C'de 5 dakika ön inkübasyondan sonra, 20 dakika ön-inkübasyon, bir prob substratın birinci konsantrasyon aralığına (birinci replika) ve bir eş faktör karışımına (7.65 mg/mL glukoz-6-fosfat, 1.7 mg/mL NADP, glukoz-6-fosfat dehidrojenazın 6U/mL'si) ikinci replikaya eklenmesiyle başlatılmaktadır.

10 Öninkübasyonun sonlandırılmasından sonra, tepkime son olarak eş faktör karışımının birinci replikaya ve prob substratın ikinci replikaya (ön inkübasyonun tersi) eklenmesiyle başlatılmaktadır.

37°C'de inkübasyondan sonra (aşağıdaki Tablo), tepkime (50 µL'lik alikot) iç standarda (varfarin) sahip bir asetonitril:metanol (2:1) çözeltisinin 150 µL'sinin eklenmesiyle sonlandırılmaktadır. Numuneler santrifüj edilmektedir ve süpernatant fraksiyonlar LC-MS/MS ile analiz edilmiştir.

Alet yanlışları (yani test bileşiğinin ve iç standardın pik alanlarının oranı) prob metabolizmasında azalma yüzdesinin saptanması için çözücü kontrollerinininkine (%100 olduğu varsayılan) refere edilmektedir.

Kontrol etkinliği yüzdesine karşı konsantrasyon grafikleri hem substrat hem de eş faktör ön inkübasyonlarına, bunun yanı sıra IC₅₀ kat kaymasıyla yönelik olarak IC₅₀'nin saptanması için GraphPad Prism yazılımı kullanılarak üretilmektedir ve sabitlenmektedir.

8.7.11.2. Bulgular

Örneğin, bu protokole tabi tutulduğunda, Bileşik 2 için IC₅₀, CYP3A4'ün zaman bağlı inhibisyonuna yönelik bir kanıtın olmadığı belirtecek şekilde prob substrat olarak Midazolam

veya testosteron kullanılarak hem ön inkübasyon ile hem de olmadan, > 100 µM'dir.

GENEL SONUÇLAR

- 5 Mevcut başvuruda sunulan veriler, buluşun bileşiklerinin *in vitro* önemli etkinliğini gösterdiğini ve CF'nin tedavisinde *in vivo* faydalı olabileceğini ve karşılaştırılabilir bileşiklere göre gelişim gösterebileceğini belirtmektedir.

- Özellikle, buluşun bileşikleri aşağıdaki şekilde, yakın analoglara göre CFTR-ΔF508 ve CFTR-G551D mutasyon YFP halojenür giriş tahlilinde potansiyelinde önemli *in vitro* gelişim sergilemektedir: örneğin Bileşik 3'e (buluşun bileşiği) karşılaştırılabilir Bileşik D veya Bileşik 2'ye (buluşun bileşiği) karşılaştırılabilir bileşiği E.
- 10

- Dahası TECC tahlilinde gösterildiği üzere, örneğin, Bileşik 2 aşağıdaki şekilde yakından ilişkili analoglar karşılaştırılabilir Bileşikler A, B veya E için gözlemlenmeyen bir etkinlik göstermektedir.
- 15

SON NOTLAR

- 20 Teknikte uzman kişi tarafından yukarıdaki açıklamaların yağıtibariyle yalnızca örnekleyici ve açıklayıcı olduğu ve buluşu ve bunun tercih edilen yapıları ve amaçları açıklanması amaçladığı anlaşılmaktadır. Rutin deney araçlarıyla, bir teknikte uzman kişi, belirgin modifikasyonlar ve değişiklikleri anlayacaktır. Ekli istemlerin kapsamında olan tüm bu tür modifikasyonlar burada dahil edilmesi amaçlanmaktadır. Bu yüzden, buluşun, yukarıdaki
- 25

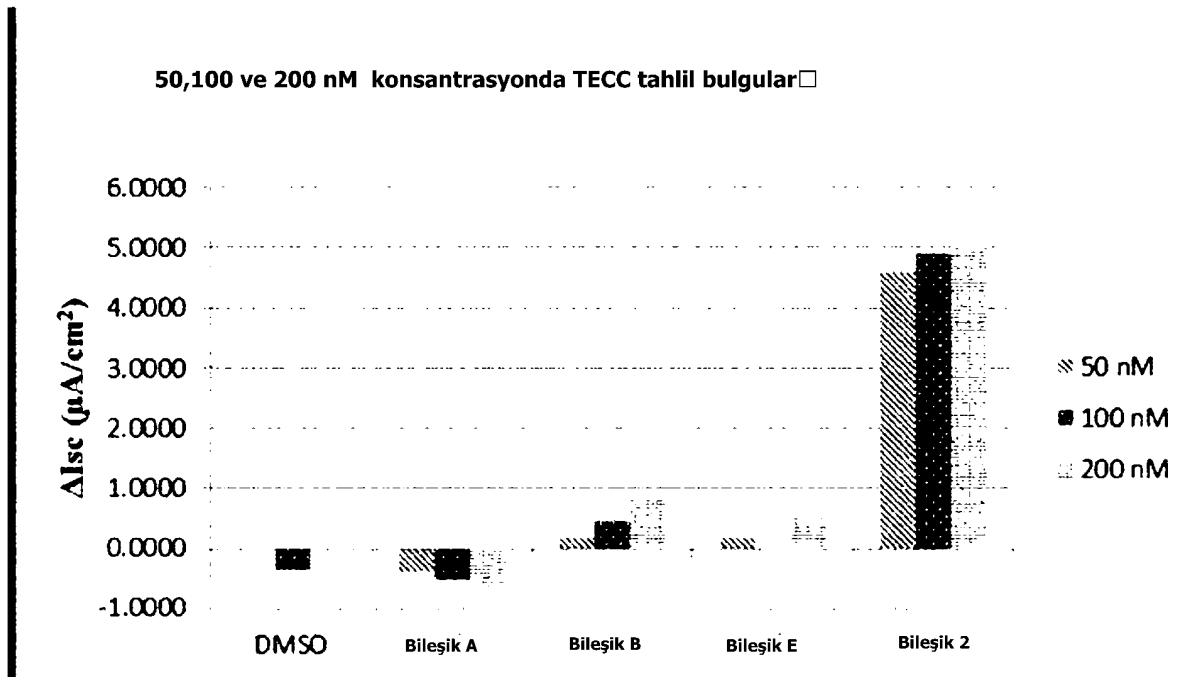
Çeşitli bileşiklerin diferansiyel hücre penetrasyon kapasitesi gibi faktörlerin, *in vitro* kimyasal ve hücresel tahlillerde bileşiklerin etkinliği arasındaki ilişkileri desteklediği anlaşılmaktadır.

- 30 Bu uygulamada sunulan ve belirlenen şekilde buluşun bileşiğinin kimyasal isimlerinden en azından bazıları ticari olarak ulaşılabilir kimyasal isimlendirme yazılım programını kullanarak bir otomatik tabanda üretilebilmektedir ve bağimsiz olarak onaylanmayabilmektedir. Bu işlevi gerçekleştiren temsilci programlar, Open Eye Yazılım Şirketi tarafından satılan Lexichem isimlendirme aracını ve MDL, Şirketi tarafından satılan Autonom Yazılım aracını içermektedir.
- 35 Belirtilen kimyasal ismin ve tasvir edilen yapıları farklı olduğu durumda, tasvir edilen yapı

kontrol edecektir.

REFERANSLAR

- Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data ve application to screening. Hum. Mutat. 19, 575-606. doi:10.1002/humu.10041
- Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.
- Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183-206.
- Galiotta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-bazd halide indicators with improved klorür ve iyodür affinities. FEBS Lett. 499, 220-224. doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3
- Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Coks, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073-1080.
- Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466-469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3
- Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast ve efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87-90. doi:10.1038/nbt0102-87
- Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (ΔF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl⁻ Channel Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347-12350.
- Kuinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709-2717.
- Remington, J.P., 1985. Pharmaceutical Preparations ve Their Manufacture, in: Gennaro, A.R. (Ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.
- Rowe, S.M., Verkman, A.S., 2013. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors ve Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3, a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761
- Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1-7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1
- Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organik Synthesis, 4 edition. ed. Wiley-Inter-science.
- Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances ve new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis ve enterotoksin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329-345. doi:10.4155/fmc.12.1



SEKİL 1