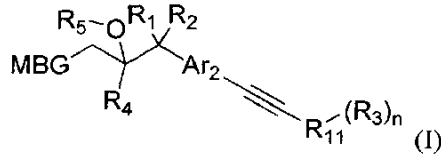


ÖZET**METALLOENZİM İNHİBİTÖR BİLEŞİKLERİ**

5 Mevcut buluş, metalloenzim modüle edici aktiviteye sahip bileşikleri ve bu tür metalloenzimlerin aracılık ettiği hastalıklar, bozukluklar veya semptomlarını tedavi etme yöntemlerini açıklar.

İSTEMLER

1. Formülün (I) bir bileşiğidir, burada:



5

R_1 , halodur;

R_2 , halodur;

her R_3 bağımsız olarak, siyano, haloalkil, alkoksi, halo, haloalkoksi, hidroksi, amino, - NR_6R_9 , - SR_{10} , - $C(O)R_{10}$, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkoksi, - $C(O)NR_6R_7$, - $CH(OH)$ - haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, hidroksialkil, alkoksialkil, izosiyano, sikloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ariloksialkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkiltiyo, haloalkiltiyo, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkilsülfonil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkilsülfinil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş heteroarilalkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ariltiyoalkilfeniltiyoalkil veya haloalkilkarbonildir;

n , 0, 1, 2 veya 3'tür;

R_4 , 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_8 ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenildir; R_5 , H, alkil, fosfato, fosfito, alkoksifosfato veya isteğe bağlı olarak 1 veya 2 amino ile sübstitüe edilmiş - $C(O)$ alkildir;

R_6 bağımsız olarak H veya alkildir;

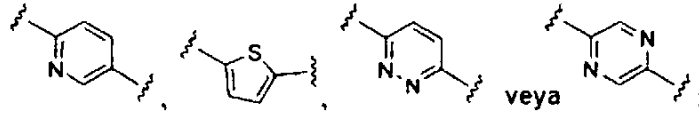
R_7 bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkildir;

her R_8 bağımsız olarak siyano, haloalkil, alkoksi, halo veya haloalkoksidir;

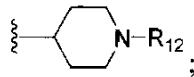
her R_9 bağımsız olarak H, alkil, - $C(O)$ alkil, - $C(O)H$, - $C(O)$ haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş haloalkildir;

her R_{10} bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aril, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş heterosikloalkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkildir;

Ar_2 aşağıdaki yapılarıdır



- 5 R_{11} , isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş tiyenil, pirolil, furanil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş piridil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş indolil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş benzofuranil veya aşağıdaki yapıdır



R_{12} , R_4 , $-C(O)R_4$, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_4$ 'tür;

MBG, tetrazolildir;

- 10 burada "sübstitüe" görüldüğü tüm durumlarda alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, heterosikloalkil, aralkil, heteroaralkil, aril, heteroaril, halojen, haloalkil, siyano, nitro, alkoksi, ariloksi, hidroksil, hidroksilalkil, okso (yani, karbonil), karboksil, formil, alkilkarbonil, alkilkarbonilalkil, alkoksikarbonil, alkilkarboniloksi, ariloksikarbonil, heteroariloksi, heteroariloksikarbonil, tiyo, merkapt, merkaptalkil, arilsülfonil, amino, aminoalkil, dialkilamino, alkilkarbonilamino, alkilaminokarbonil, alkoksikarbonilamino, alkilamino, arilamino, diarilamino, alkilkarbonil veya arilamino-sübstitüe aril; arilalkilamino, aralkilaminokarbonil, amido, alkilaminosülfonil, arilaminosülfonil, dialkilaminosülfonil, alkilsülfonilamino, arilsülfonilamino, imino, karboksamido, karbamido, karbamil,
- 15 tiyüreido, tiyosiyanato, sülfamido, sülfonilalkil, sülfonilaril, merkaptalkoksi, N-hidroksiamidinil veya N'-aril, N"-hidroksiamidinile refere eder;
- "alkil" görüldüğü tüm durumlarda 1 ila 12 karbon atomu içeren düz zincirli veya dallanmış hidrokarbon grubuna refere eder;
- "alkenil" görüldüğü tüm durumlarda 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon çift bağı içeren, düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış hidrokarbon zincirine refere eder;
- 25 "alkinil" görüldüğü tüm durumlarda, 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren, düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış hidrokarbon zincirine refere eder;
- "aril" görüldüğü tüm durumlarda hidrokarbon monosiklik, bisiklik veya trisiklik aromatik halka sistemine refere eder;
- 30 "alkoksi" görüldüğü tüm durumlarda -O-alkil sübstitüentine refere eder;

- "sikloalkil" görüldüğü tüm durumlarda en az bir doymuş halkaya sahip veya en az bir aromatik olmayan halkaya sahip hidrokarbon 3-8 üyeli monosiklik veya 7-14 üyeli bisiklik halka sistemine refere eder, burada aromatik olmayan halka bir dereceye kadar doymamışlığa sahip olabilir;
- 5 "heteroaril" görüldüğü tüm durumlarda monosiklik olması halinde 1-4 halka heteroatomu, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatom veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatomu sahip aromatik 5-8 üyeli monosiklik, 8-12 üyeli bisiklik veya 11-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar, O, N veya S'den seçilir ve geri kalan halka atomları karbondur; ve
- 10 "heterosikloalkil" görüldüğü tüm durumlarda monosiklik olması halinde 1-3 heteroatom, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatom veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatom içeren aromatik olmayan 3-8 üyeli monosiklik, 7-12 üyeli bisiklik veya 10-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar, O, N, S, B, P veya Si'den seçilir, burada aromatik olmayan halka sistemi
- 15 tamamen doymuştur.
2. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₁, florodur.
3. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₂, florodur.
- 20 4. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₁ ve R₂, florodur.
5. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₄, 0, 1, 2 veya 3 bağımsız halo ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenildir.
- 25 6. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₄, 0, 1, 2 veya 3 bağımsız floro ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenildir.
7. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₄, 2,4-diflorofenildir.
- 30 8. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₅, H'dir.
9. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₅, amino süstitüe asildir.
- 35 10. İstem 1'deki bileşiktir, burada R₅, fosfatodur.
11. İstem 1'deki bileşiktir, burada:

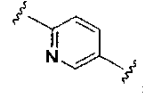
R₁, florodur;

R₂, florodur;

R₄, 2,4-diflorofenildir;

R₅, H'dir;

5 Ar₂ aşağıdaki yapıdır



ve

MBG, 1-tetrazolildir.

10 12. İstem 11'deki bileşiktir, burada:

R₁₁, fenil veya tiyenildir, her biri bağımsız R₃ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

15 her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir; ve
n, 1 veya 2'dir.

20 13. İstem 11'deki bileşiktir, burada:

R₁₁, fenil veya tiyenildir, her biri bağımsız R₃ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilir;

25 her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir; ve
n, 1'dir.

14. İstem 11'deki bileşiktir, burada:

30 R₁₁, bağımsız R₃ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenildir;

her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halodur; ve

n, 1 veya 2'dir.

15. İstem 11'deki bileşiktir, burada:

R_{11} , bağımsız R_3 ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş tiyenildir;
her R_3 bağımsız olarak haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir; ve
 n , 1 veya 2'dir.

5

16. Aşağıdakilerden biri olan istem 1'deki bileşiktir:

- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**1**);
- 10 1-(5-((4-Klorofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**2**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**3**);
- 15 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(5-((2,4-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**4**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**5**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il) etinil)-N-(4-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid (**6**);
- 20 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il) etinil) fenoksi) metil)-2-florobenzonitril (**7**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**8**);
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil) fenil) etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**9**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-metil-1H-pirol-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**10**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)tiyofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**11**);
- 30 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(6-((3,4-diflorofenil)etinil)piridazin-3-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**12**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**14**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etinil)pirazin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**15**);
- 35

- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksi etil)furan-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(16)**;
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-(4-florofenil)piperidin-4-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(19)**;
- 5 1-(5-((3-klorofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(21)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-(triflorometil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(22)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(24)**;
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((3-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(25)**;
- 1-(5-((4-(diflorometil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(26)**;
- 15 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-metilfenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(27)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((3-floropiridin-2-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(28)**;
- 1-(5-((5-klorotiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(29)**;
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(triflorometil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(30)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,5-difloropiridin-2-il)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-il)propan-2-ol **(31)**;
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((5-floropiridin-2-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(32)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((6-floropiridin-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(33)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(34)**;
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-metoksifenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(35)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((2,6-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(36)**;

- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(37)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((5-metiltiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(38)**;
- 5 1-(5-((4-(1,1-difloroetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(39)**;
- 1-(5-((4-(diflorometoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(40)**;
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometiltiyo)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(41)**;
- 1-(5-((4-kloro-3-florofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(42)**;
- 2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(43)**;
- 15 1,1-difloro-2-(2-floro-4-(triflorometil)fenil)-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(44)**;
- 2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(45)**;
- 2-(3,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(46)**;
- 20 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)etanon **(47)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(6-((4-florofenil)etinil)piridazin-3-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(49)**;
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(hidroksimetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(50)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(metoksimetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(51)**;
- 1-(5-((5-bromotiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(53)**;
- 30 1-(5-((5-(diflorometil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(54)**;
- 1-(5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-il)-2,2,2-trifloroetanon **(55)**;

- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1 -difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((1 - (2,2,2-trifloroetil)-1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol **(56)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiyofen-2-iletinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(58)**;
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(59)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1 -difloro-1-(5-((4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(60)**;
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etnil)tiyofen-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(61)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(62)**;
- 1-(5-(1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(63)**;
- 15 1-(5-((4-(diflorometil)-3-florofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(64)**;
- 1-(5-((1-(diflorometil)-1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(66)**;
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((2,5-diflorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(67)**;
- N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)formamid **(68)**;
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonitril **(69)**;
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5 -((4-izosiyano)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(70)**;
- 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonitril **(71)**;
- 1-(5-((5-bromofuran-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(72)**;
- 30 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-3-florobenzonitril **(73)**;
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-2-florobenzonitril **(74)**;

- 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-4-florobenzonitril **(75)**;
- 1-(5-((5-(diflorometil)furan-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(76)**;
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloroetil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(77)**;
- 1-(5-((4-aminofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(78)**;
- 10 N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)-2,2,2-trifloroasetamid **(79)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloroetilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(80)**;
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenol **(81)**;
- 15 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benzamid **(82)**;
- 1-(5-((4-amino-2-florofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(83)**;
- 20 N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)asetamid **(84)**;
- 1-(5-((1H-indol-5-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(87)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-florobenzilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(88)**;
- 25 1-(5-(benzofuran-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(89)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloroetil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(90)**;
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifloroetil)benzamid **(91)**;
- 30 (4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)(pirolidin-1-il)metanon **(92)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-florobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(93)**;

- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifloroetil)tiyofen-2-karboksamid **(94)**;
- (4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)piperidin-1-il)(4-florofenil)metanon **(95)**;
- 5 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)piperidin-1-il)-2,2,2-trifloroetanon **(96)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifloroetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(97)**;
- 10 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifloroetil)benzamid **(98)**;
- 1,1-difloro-2-(4-florofenil)-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(99)**;
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril **(100)**;
- 15 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(triflorometoksi)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(101)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-3-florobenzonitril **(102)**;
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-4-florobenzonitril **(103)**;
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(3-(triflorometoksi)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(104)**;
- 1-(5-((4-(2,4-diflorobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(105)**;
- 25 1-(5-((4-(3,4-diflorobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(106)**;
- 1-(5-((4-(4-klorobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(107)**;
- 1-(5-((4-(4-kloro-2-florobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(108)**;
- 30 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-N-metilbenzamid **(109)**;
- 6-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)nikotinonitril **(110)**;

- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(111)**;
- 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril **(112)**;
- 5 1-(5-((4-(2,3-diflorobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(113)**;
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(3-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid **(119)**;
- 10 N-(3-siyanobenzil)-5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-karboksamid **(120)**;
- N-(4-siyanobenzil)-5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-karboksamid **(121)**;
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(triflorometil)benzil)tiyofen-2-karboksamid **(122)**;
- 15 (5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-il)(morfolino)metanon **(123)**;
- (5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-il)(pirolidin-1-il)metanon **(124)**;
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(metilsülfonil)benzil)tiyofen-2-karboksamid **(125)**;
- 20 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril **(126)**;
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-5-florobenzonitril **(127)**;
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(piperidin-4-iletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(128)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-(4-florofenilsülfonil)piperidin-4-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(129)**;
- 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)-2,2,3,3,3-pentafloropropan-1-ol **(130)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril **(131)**;
- 4-((4-((6-(2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril **(132)**;

- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)feniltiyo)metil)-2-florobenzonitril **(133)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenilsülfinil)metil)-2-florobenzonitril **(134)**;
- 5 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenilsülfonil)metil)-2-florobenzonitril **(135)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenoksi)metil)benzonitril **(136)**;
- 10 4-((4-((6-(2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenoksi)metil)benzonitril **(137)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)feniltiyo)metil)benzonitril **(138)**;
- 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenoksi)metil)pikolinonitril **(139)**;
- 15 1-(5-((4-(4-siyanobenziloksi)fenil)etinin)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il dihidrojen fosfat **(140)**;
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinin)-N-(4-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid **(141)**;
- 20 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenoksi)metil)benzonitril **(142)**;
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinin)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril **(143)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinin)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2-aminoasetat hidroklorid **(144)**;
- 25 (2S)-2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinin)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2,6-diaminohekzanoat dihidroklorid **(145)**;
- 1-(5-((4-(4-kloro-3-florobenziloksi)fenil)etinin)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(146)**;
- 1-(5-((4-(bifenil-4-ilmetoksi)fenil)etinin)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(147)**;
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-metilbenziloksi)fenil)etinin)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(148)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((4-(4-etilbenziloksi)fenil)etinin)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(149)**;

- 1-(5-((4-(4-(diflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(150)**;
- (+)-1-(5-((4-(4-(diflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(+)-150)**;
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(triflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(151)**;
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-3-florobenzonitril **(152)**;
- 10 5-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-2-florobenzonitril **(153)**;
- 1-(5-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(154)**;
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)benzonitril **(155)**;
- 15 1-(5-((4-((4-klorofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(156)**;
- 1-(5-((4-((bifenil-4-iloksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(157)**;
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-(oksazol-2-il)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(158)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-((4-florofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(159)**;
- 1-(5-((4-((3,4-diflorofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(160)**;
- 25 1-(5-((4-((4-(diflorometil)fenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(161)**;
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)benzonitril **(162)**;
- 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)tiyofen-2-karbonitril **(163)**;
- 30 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-2-florobenzonitril **(164)**;
- 1-(5-((4-((4-kloro-3-florofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(165)**;

4-((3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etil)fenoksi)metil)benzonitril **(166)**.

- 5 17. Sistemik fungal bir enfeksiyon veya onikomikozdan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavisinde kullanılmaya yönelik istem 1'deki bir bileşiğin etkili bir miktarı olup, özelliği öznenin, sistemik fungal enfeksiyon veya onikomikoz tedavisine ihtiyaç duyduğu şeklinde tanımlanmasıdır, böylece söz konusu özne, söz konusu sistemik fungal enfeksiyon veya onikomikoz için tedavi edilir.
- 10 18. İstemler 1-16'dan herhangi birindeki bir bileşiğin bitki veya tohumlar ile temas ettirilmesini içeren, bir bitki içindeki veya üzerindeki fungal büyümenin tedavi edilmesi veya önlenmesi yöntemidir.
- 15 19. Ayrıca epoksikonazol, tebukonazol, flukinkonazol, flutriafol, metkonazol, miklobutanil, sikprokonazol, protiyokonazol, propikonazol, trifloksistrobin, piraklostrobin, orisastrobin, floksastrobin ve azoksistrobinden seçilen bir fungusiti içeren, istem 1'deki bir bileşiği ve tarımsal olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren bir bileşimdir.
- 20 20. İstem 1'deki bir bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren bir bileşimdir.
- 25 21. Ayrıca, anti-kanser ajan, antifungal ajan, kardiyovasküler ajan, antiinflamatuvar ajan, kemoterapötik ajan, anti-anjiyogenez ajanı, sitotoksik ajan, anti-proliferasyon ajanı, metabolik hastalık ajanı, oftalmolojik hastalık ajanı, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı ajanı, ürolojik hastalık ajanı ve gastrointestinal hastalık ajanını içeren gruptan seçilen ek terapötik bir ajan içeren istem 20'deki bileşimdir.
- 30 22. Bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavisinde kullanılmaya yönelik istem 1'deki bir bileşiğin etkili bir miktarı olup, özelliği öznenin, bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye ihtiyaç duyduğu şeklinde tanımlanmasıdır;
- 35 burada bozukluk veya hastalık, aşağıdaki patojenik mantarların bir veya birkaçı ile ilişkilidir: *Absidia corymbifera*, *Ajellornyces dermatitidis*, *Arthroderma*

TARİFNAME

METALLOENZİM İNHİBİTÖR BİLEŞİKLERİ

ALT YAPI

5

Canlı organizmalar, spesifik olarak metalleri dışarıdan alan, bunları hücre içi depo bölgelerine taşıyan ve son olarak bunları kullanım bölgelerine taşıyan sıkı düzenlenmiş prosesler geliştirmiştir. Biyolojik sistemlerde çinko ve demir gibi metallerin en önemli fonksiyonlarından biri, metalloenzimlerin aktivitesini sağlamaktır. Metalloenzimler, 10 metal iyonlarını enzimin aktif bölgesine ekleyen ve metali katalitik prosesin bir parçası olarak kullanan enzimlerdir. Karakterize edilen tüm enzimlerin üçte birinden fazlası metalloenzimlerdir.

Metalloenzimlerin fonksiyonu yüksek oranda, enzimin aktif bölgesindeki metal varlığına 15 bağlıdır. Aktif bölgedeki metal iyonuna bağlanan ve bunu inaktive eden ajanların, enzimin aktivitesini çarpıcı ölçüde azalttığı iyi bilinmektedir. Doğa, bu aynı stratejiyi, enzimatik aktivitenin istenmediği periyotlarda bazı metalloenzimlerin aktivitesini azaltmak amacıyla kullanır. Örneğin protein TIMP (metalloproteazların doku inhibitörü), çeşitli matriks metalloproteaz enzimlerinin aktif bölgesindeki çinko iyonuna bağlanır ve 20 bu şekilde enzimatik aktiviteyi durdurur. Farmasötik endüstri aynı stratejiyi, terapötik ajanların tasarımında kullanmıştır. Örneğin azol antifungal ajanlar flukonazol ve vorikonazol, hedef enzim lanosterol demetilazın aktif bölgesinde bulunan hem demirine bağlanan ve bu şekilde enzimi inaktive eden 1-(1,2,4-triazol) grubunu içerir. Bir başka örnek, matriks metalloproteinazlarının ve histon deasetilazların en çok yayınlanan 25 inhibitörlerine eklenmiş olan çinko bağlayıcı hidroksamik asit grubunu içerir. Başka bir örnek, en çok yayınlanan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine eklenmiş olan çinko bağlayıcı karboksilik asit grubudur.

WO 2011/133875 A2, metalloenzim modüle edici aktiviteye sahip bileşikler ve bu tür 30 metalloenzimlerin aracılık ettiği hastalıkları, bozuklukları veya semptomlarını tedavi etme yöntemlerini açıklar.

Klinik olarak güvenli ve etkili metalloenzim inhibitörlerinin tasarımında belirli hedefe ve klinik endikasyona en uygun metal bağlama grubunun kullanımı kritiktir. Zayıf bağlanan 35 bir metal bağlama grubunun kullanılması halinde güç yetersiz olabilir. Diğer taraftan

çok sıkı bağlanan bir metal bağlama grubunun kullanılması halinde ilgili metalloenzimlere karşı hedef enzime yönelik seçicilik yetersiz olabilir. İdeal seçiciliğin olmaması, bu hedef dışı metalloenzimlerin istenmeyen inhibisyonu nedeniyle klinik toksisite nedeni olabilir. Bu tür bir klinik toksisitenin örneği, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 gibi insan ilaç metabolize eden enzimlerin flukonazol ve vorikonazol gibi halihazırda bulunan azol antifungal ajanları ile istenmeyen inhibisyonudur. Bu hedef dışı inhibisyonun başlıca, halihazırda kullanılan 1-(1,2,4-triazol)'ün CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ün aktif bölgesindeki demire rastgele bağlanmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bunun bir başka örneği, matriks metalloproteinaz inhibitörlerinin birçok klinik çalışmada gözlenmiş olan eklem ağrısıdır. Bu toksisitenin, hidroksamik asit grubunun hedef dışı aktif bölgelerdeki çinkoya rastgele bağlanması nedeniyle hedef dışı metalloenzimlerin inhibisyonu ile ilgili olduğu kabul edilir.

Bu nedenle güç ve seçiciliğin daha iyi dengesini sağlayabilen metal bağlama gruplarına yönelik araştırma önemli bir amaçtır ve hastalıkların, bozuklukların ve semptomlarının tedavi edilmesinde ve önlenmesinde halihazırda karşılanmamış gereksinimleri ele almak üzere terapötik ajanların ve yöntemlerin kavranmasında önemli olacaktır.

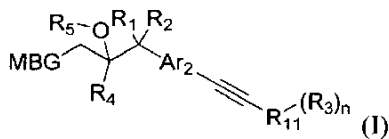
BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

20

Buluş, bileşiklere (örneğin burada açıklananlardan herhangi biri) ve hastalıkların, bozuklukların veya semptomlarının tedavi yöntemlerine yönlendirilir. Yöntemler buradaki bileşikler içerebilir.

25 Tercih edilen değişken seçimlerine ilişkin olarak aşağıda açıklanan buluş düzenlemelerinin tek başına veya her kombinasyon burada açıkla listelenmek üzere buluşun bir veya birkaç düzenlemesi veya tercih edilen değişken seçimleri ile kombinasyon halinde alınabildiği anlaşılır.

30 Formülün (I) bir bileşiği açıklanır, burada:



R₁, halodur;

R_2 , halodur;

her R_3 bağımsız olarak siyano, haloalkil, alkoksi, halo, haloalkoksi, hidroksi, amino, - NR_6R_9 , - SR_{10} , - $C(O)R_{10}$, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkoksi, - $C(O)NR_6R_7$, - $CH(OH)$ - haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, hidroksialkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkoksialkil, izosiyano, sikloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ariloksialkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkiltiyo, haloalkiltiyo, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkilsülfinil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkilsülfinil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş heteroarilalkoksi veya haloalkilkarbonildir;

n , 0, 1, 2 veya 3'tür;

R_4 , 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_8 ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arildir;

R_5 , H, alkil, fosfato, fosfito, alkoksifosfato veya isteğe bağlı olarak amino ile sübstitüe edilmiş - $C(O)$ alkildir;

R_6 bağımsız olarak H veya alkildir;

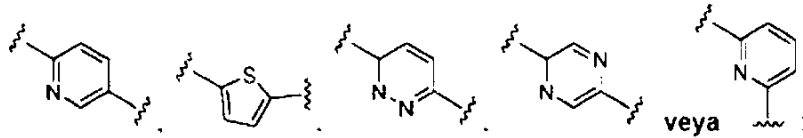
R_7 bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş haloalkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkildir;

her R_8 bağımsız olarak siyano, haloalkil, alkoksi, halo veya haloalkoksidir;

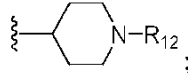
her R_9 bağımsız olarak H, alkil, - $C(O)$ alkil, - $C(O)H$, - $C(O)$ haloalkil veya isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş haloalkildir;

her R_{10} bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş aril, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkildir;

Ar_2 aşağıdaki yapılarıdır



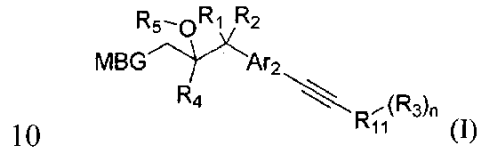
R_{11} , isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş fenil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş tiyenil, pirolil, furanil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş piridil, - $CH(OH)$ -alkil, - $CH(OH)$ -haloalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş ariloksialkil, haloalkil, haloalkoksialkil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş indolil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş benzofuranil, heterosikloalkil veya aşağıdaki yapıdır



R_{12} , R_4 , $-C(O)R_4$, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_4$ 'tür;

5 MBG, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş tetrazolil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş triazolil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş oksazolil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş pirimidinil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş tiyazolil veya isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş pirazolildir.

Buluş, formülün (I) bir bileşiğini açıklar, burada:



R_1 , halodur;

R_2 , halodur;

her R_3 bağımsız olarak siyano, haloalkil, alkoksi, halo, haloalkoksi, hidroksi, amino, $-NR_6R_9$, $-SR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş haloalkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkoksi, $-C(O)NR_6R_7$, $-CH(OH)-$ haloalkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkil, hidroksialkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkoksialkil, izosiyano, sikloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ariloksialkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkiltiyo, haloalkiltiyo, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilsülfonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilsülfinil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heteroarilalkoksi, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş ariltiyoalkilfeniltiyoalkil veya haloalkilkarbonildir;

n , 0, 1, 2 veya 3'tür;

R_4 , isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_8 ile süstitüe edilmiş fenildir;

25 R_5 , H, alkil, fosfato, fosfito, alkoksifosfato veya isteğe bağlı olarak 1 veya 2 amino süstitüe edilmiş $-C(O)$ alkildir;

R_6 bağımsız olarak H veya alkildir;

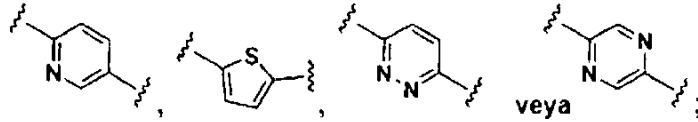
R_7 bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkil veya isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkildir;

30 her R_8 bağımsız olarak siyano, haloalkil, alkoksi, halo veya haloalkoksidir;

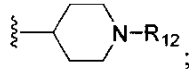
her R_9 bağımsız olarak H, alkil, $-C(O)alkil$, $-C(O)H$, $-C(O)haloalkil$, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkil veya isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş haloalkildir;

5 her R_{10} bağımsız olarak H, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş aril, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heterosikloalkil veya isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkildir;

Ar_2 aşağıdaki yapılarıdır



10 R_{11} , isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş fenil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş tiyenil, pirolil, furanil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş piridil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş indolil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş benzofuranil veya aşağıdaki yapıdır



R_{12} , R_4 , $-C(O)R_4$, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_4$ 'tür;

15 MBG, tetrazolildir;

burada "süstitüe" görüldüğü tüm durumlarda alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, heterosikloalkil, aralkil, heteroaralkil, aril, heteroaril, halojen, haloalkil, siyano, nitro, alkoksi, ariloksi, hidroksil, hidroksilalkil, okso (yani, karbonil), karboksil, formil, alkilkarbonil, alkilkarbonilalkil, alkoksikarbonil, alkilkarboniloksi, 20 ariloksikarbonil, heteroariloksi, heteroariloksikarbonil, tiyo, merkaptto, merkapttoalkil, arilsülfonil, amino, aminoalkil, dialkilamino, alkilkarbonilamino, alkilaminokarbonil, alkoksikarbonilamino, alkilamino, arilamino, diarilamino, alkilkarbonil veya arilamino-süstitüe aril; arilalkilamino, aralkilaminokarbonil, amido, alkilaminosülfonil, arilaminosülfonil, dialkilaminosülfonil, 25 alkilsülfonilamino, arilsülfonilamino, imino, karboksamido, karbamido, karbamil, tiyoüreido, tiyosiyanato, sülfamido, sülfonilalkil, sülfonilaril, merkapttoalkoksi, N-hidroksiamidinil veya N'-aril, N"-hidroksiamidinile refere eder;

"alkil" görüldüğü tüm durumlarda 1 ila 12 karbon atomu içeren düz zincirli veya dallanmış hidrokarbon grubuna refere eder;

30 "alkenil" görüldüğü tüm durumlarda 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon çift bağı içeren düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder;

- "alkinil" görüldüğü tüm durumlarda 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder;
- 5 "aril" görüldüğü tüm durumlarda hidrokarbon monosiklik, bisiklik veya trisiklik aromatik halka sistemine refere eder;
- "alkoksi" görüldüğü tüm durumlarda -O-alkil süstitüentine refere eder;
- "sikloalkil" görüldüğü tüm durumlarda en az bir doymuş halkaya sahip veya en az bir aromatik olmayan halkaya sahip hidrokarbon 3-8 üyeli monosiklik veya 7-14 üyeli bisiklik halkaya refere eder, burada aromatik olmayan halka, bir
- 10 dereceye kadar doymamışlık içerebilir;
- "heteroaril" görüldüğü tüm durumlarda monosiklik olması halinde 1-4 halka heteroatomuna, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatom veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatom sahip aromatik 5-8 üyeli monosiklik, 8-12 üyeli bisiklik veya 11-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar
- 15 O, N veya S'den seçilir ve geri kalan halka atomları karbondur ve
- "heterosikloalkil" görüldüğü tüm durumlarda monosiklik olması halinde 1-3 heteroatom, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatom veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatom içeren aromatik olmayan 3-8 üyeli monosiklik, 7-12 üyeli bisiklik veya 10-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar,
- 20 O, N, S, B, P veya Si'den seçilir, burada aromatik olmayan halka sistemi tamamen doymuştur.

Bir başka aç, R_1 'in floro olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

- 25 Başka bir aç, R_2 'nin floro olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

Bir başka aç, R_1 ve R_2 'nin floro olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

- 30 Başka bir aç, R_4 'ün isteğe bağı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız halo ile süstitüe edilmiş fenil olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

Bir başka aç, R_4 'ün isteğe bağı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız floro süstitüe edilmiş fenil olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

- 35 Bir başka aç, R_4 'ün 2,4-diflorofenil olduğu buradaki formüllerin bir bileşimidir.

Başka bir açı, R₅'in H olduğu buradaki formüllerin bir bileşiğidir.

Başka bir açı, R₅'in amino süstitüe asil olduğu buradaki formüllerin bir bileşiğidir.

- 5 Başka bir açı, R₅'in isteğe bağlı olarak 1 veya 2 amino süstitüe edilmiş -C(O)alkil olduğu buradaki formüllerin bir bileşiğidir.

Başka bir açı, R₅'in fosfato olduğu buradaki formüllerin bir bileşiğidir.

- 10 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

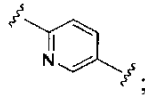
R₁, florodur;

R₂, florodur;

R₄, 2,4-diflorofenildir;

- 15 R₅, H'dir;

Ar₂ aşağıdaki yapıdır



ve

MBG, 1-tetrazolildir.

- 20

Bir başka açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

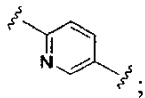
R₁, florodur;

R₂, florodur;

- 25 R₄, 2,4-diflorofenildir;

R₅, H'dir;

Ar₂ aşağıdaki yapıdır



MBG, 1-tetrazolildir;

- 30 R₁₁, fenil veya tiyenildir, her biri isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R₃ ile süstitüe edilir;

her R_3 bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve n , 1 veya 2'dir.

5

Bir başka açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

R_1 , florodur;

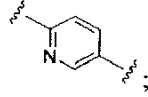
R_2 , florodur;

10

R_4 , 2,4-diflorofenildir;

R_5 , H'dir;

Ar_2 aşağıdaki yapıdır



MBG, 1-tetrazolildir;

15

R_{11} , fenil veya tiyenildir, her biri isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_3 ile sübstitüe edilir;

her R_3 bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkil veya haloalkoksi ile sübstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak halo, siyano veya haloalkil ile sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve n , 1 veya 2'dir.

20

Bir başka açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

25

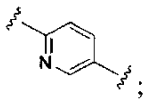
R_1 , florodur;

R_2 , florodur;

R_4 , 2,4-diflorofenildir;

R_5 , H'dir;

Ar_2 aşağıdaki yapıdır



30

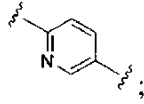
MBG, 1-tetrazolildir;

R_{11} , fenil veya tiyenildir, her biri isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_3 ile sübstitüe edilir; her R_3 bağımsız olarak $-NR_6R_9$, haloalkilkarbonil, alkoksialkil,

- 5 hidroksialkil, asil, haloalkil, -CH(OH)-haloalkil, alkil, alkoksi, siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkil veya haloalkoksi ile süstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve n, 1 veya 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

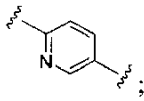
- 10 R₁, florodur;
R₂, florodur;
R₄, 2,4-diflorofenildir;
R₅, H'dir; Ar₂ aşağıdaki yapıdır



- 15 MBG, 1-tetrazolildir;
R₁₁, fenil veya tiyenildir, her biri isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R₃ ile süstitüe edilir;
her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
20 n, 1'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 25 R₁, florodur;
R₂, florodur;
R₄, 2,4-diflorofenildir;
R₅, H'dir;
Ar₂ aşağıdaki yapıdır

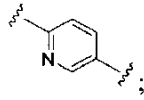


- 30 MBG, 1-tetrazolildir;
R₁₁, isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R₃ ile süstitüe edilmiş fenildir;
her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halodur ve

n, 1 veya 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 5 R₁, florodur;
 R₂, florodur;
 R₄, 2,4-diflorofenildir;
 R₅, H'dir;
 Ar₂ aşağıdaki yapıdır



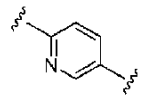
10

MBG, 1-tetrazolildir;

R₁₁, isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R₃ ile süstitüe edilmiş fenildir;
 her R₃ bağımsız olarak -NR₆R₉, haloalkilkarbonil, alkoksialkil, hidroksialkil, asil,
 haloalkiltiyo, -CH(OH)-haloalkil, alkil, alkoksi, siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi,
 15 isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkil veya haloalkoksi ile süstitüe edilmiş
 arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkoksi
 veya haloalkil ile süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 1 veya 2'dir.

- 20 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

R₁, florodur;
 R₂, florodur;
 R₄, 2,4-diflorofenildir;
 25 R₅, H'dir;
 Ar₂ aşağıdaki yapıdır

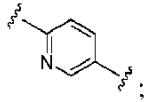


MBG, 1-tetrazolildir;

- R₁₁, isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R₃ ile süstitüe edilmiş tiyenildir;
 30 her R₃ bağımsız olarak haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak süstitüe
 edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 1 veya 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

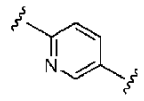
- 5 R_1 , florodur;
 R_2 , florodur;
 R_4 , 2,4-diflorofenildir;
 R_5 , H'dir;
 Ar_2 aşağıdaki yapıdır



- 10 MBG, 1-tetrazolildir;
 R_{11} , isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_3 ile süstitüe edilmiş tiyenildir;
her R_3 bağımsız olarak isteğe bağlı olarak halo, siyano veya haloalkil ile süstitüe edilmiş haloalkilaminokarbonil veya arilalkilaminokarbonildir ve n , 1 veya 2'dir.

- 15 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 20 R_1 , florodur;
 R_2 , florodur;
 R_4 , 2,4-diflorofenildir;
 R_5 , H'dir;
 Ar_2 aşağıdaki yapıdır



- 25 MBG, 1-tetrazolildir;
 R_{11} , isteğe bağlı olarak 0, 1, 2 veya 3 bağımsız R_3 ile süstitüe edilmiş tiyenildir;
her R_3 bağımsız olarak $-NR_6R_9$, haloalkilkarbonil, alkoksialkil, hidroksialkil, asil, haloalkiltiyo, $-CH(OH)$ -haloalkil, alkil, alkoksi, siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkil veya haloalkoksi ile süstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile süstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve n , 1 veya 2'dir.

30

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 5 R₁, florodur;
 R₂, florodur;
 R₄, 2,4-diflorofenildir ve
 R₅, H'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 10 her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 1 veya 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 15 her R₃ bağımsız olarak -NR₆R₉, haloalkilkarbonil, alkoksialkil, hidroksialkil, asil,
 haloalkiltiyo, -CH(OH)-haloalkil, alkil, alkoksi, siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi,
 isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkil veya haloalkoksi ile sübstitüe edilmiş
 arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak halo, siyano, haloalkoksi
 veya haloalkil ile sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 1 veya 2'dir.

20

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 25 her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 1'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

- 30 her R₃ bağımsız olarak siyano, haloalkil, halo, haloalkoksi, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkoksi, haloalkilaminokarbonil, isteğe bağlı olarak
 sübstitüe edilmiş arilalkilaminokarbonildir ve
 n, 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her R_3 bağımsız olarak hidroksi, amino, $-NR_6R_9$, $-SR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $C(O)NR_6R_7$, $-CH(OH)$ -haloalkil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş alkil, hidroksialkil, alkoksialkil, izosiyano, sikloalkilaminokarbonil, ariloksialkil, arilalkiltiyo, haloalkiltiyo, arilalkilsülfonil, arilalkilsülfinil, isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş heteroarilalkoksi veya haloalkilkarbonildir ve

5 n, 1 veya 2'dir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her R_3 , halo, siyano, haloalkil, haloalkoksi, alkilaminokarbonil, heteroaril veya

10 aril ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her arilalkoksi, halo, siyano, haloalkil, haloalkoksi, alkilaminokarbonil, heteroaril veya aril ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

15

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her ariloksialkil, halo, siyano, haloalkil, haloalkoksi veya aril ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

20 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her arilalkiltiyo, halo, haloalkil, haloalkoksi veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

25 her arilalkilsülfonil, halo, haloalkil, haloalkoksi veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her arilalkilsülfinil, halo, haloalkil, haloalkoksi veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

30

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her heteroarilalkoksi, halo, haloalkil, haloalkoksi veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

35

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her ariltiyoalkil, halo, haloalkil, haloalkoksi veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

5 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her tiyenil, halo, haloalkil, alkil, haloalkilkarbonil, haloalkilaminokarbonil, haloarilalkilaminokarbonil, siyanoarilalkilaminokarbonil, haloalkilarilalkilaminokarbonil, heterosikloalkilkarbonil, metilsülfonil-fenilalkilaminokarbonil veya siyano ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

10

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

R_{11} tanımındaki her piridil, halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

15 Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her indolil, halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

20 her benzofuranil, halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

25 her MBG, halo, siyano, haloalkoksi veya haloalkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her R_{11} , halo, siyano, alkil, haloalkoksi veya haloalkil ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilebilir.

30

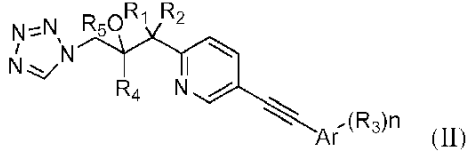
Başka bir açı, buradaki formüllerin bir bileşiğidir, burada:

her R_3 bağımsız olarak 4-siyano, 4-triflorometil, 3-siyano, 4-izopropoksi, 4-floro, 3-triflorometoksi, 4-triflorometoksi, 3-kloro, 4-kloro, 2-floro, 5-floro, 4-(2,2,2-trifloroetoksi), 4-(3,3,3-trifloro, 2,2-difloropropoksi), 4-siyano-3-florofenilmetoksi,

35

4-siyanofenilmetoksi,.1-hidroksi-2,2,2-trifloroetil veya (4-florofenilmetil)NHC(O)-, 2,4-di-floro, 1-metil, 3,4-di-floro, 2-floro-4-triflorometil, 3-floro, 4-diflorometil, 2-floro-4-metil, 5-kloro, 5-triflorometil, 3,5-di-floro, 2-floro-5-metoksi, 2,6-di-floro, 5-metil, 4-(1,1,-difloroetan), 4-diflorometoksi, 4-triflorometiltiyo, 3-floro-4-kloro, 4-asetil, 4-hidroksimetil, 4-metoksimetil, 5-bromo, 5-diflorometil, 5-trifloroasetil, 1-(2,2,2-trifloroetil), 2-floro-4-(metilamino), 4-dimetilamino, 3-floro-4-diflorometil, 1-diflorometil, 2,5-difloro, 4-formilamino, 4-izosiyano, 2-floro-4-siyano, 3-floro-4-siyano, 2-floro-5-siyano, 5-(2,2,2-trifloroetil), 4-trifloroasetilamino, 4-(2,2,2-trifloroetil)amino, 4-aminokarbonil, 2-floro-4-amino, 4-asetilamino, 4-(florofenil)metilamino, 4-(2,2,2-trifloroetil), (2,2,2-trifloroetil)aminokarbonil, pirolidinilkarbonil, 4-(florofenil)metiloksi, 4-(florofenil)karbonil, 1-trifloroasetil, 3-(2,2,2-trifloroetil)oksi, 3-(siyanofenil)metiloksi, 4-(triflorometoksifenil)metiloksi, [(2-floro-4-siyano)fenil]metiloksi, [(2-floro-5-siyano)fenil]metiloksi, 3-(triflorometoksi)metiloksi, 2,4-(diflorofenil)metiloksi, 3,4-(di-florofenil)metiloksi, 4-(klorofenil)metiloksi, (2-floro-4-klorofenil)metiloksi, [4-(metilaminokarbonil)fenil]metiloksi, (5-siyano-2-piridil)metiloksi, (2-tiyazol)metiloksi, (3-siyano-4-florofenil)metiloksi, (2,3-diflorofenil)metiloksi, 2-floro-4-kloro, (3-siyanofenil)metilaminokarbonil, (4-siyanofenil)metilaminokarbonil, (4-triflorometilfenil)metilaminokarbonil, (1-morfolino)karbonil, [4-(metansülfonil)fenil]metilaminokarbonil, (2-floro-4-siyanofenil)metiloksi, (3-floro-5-siyanofenil)metiloksi, (4-florofenil)sülfonil, 1-hidroksi-(2,2,3,3,3-pentafloro)propil, (3-floro-4-siyanofenil)metilsülfonil, (3-floro-4-siyanofenil)metiltiyo, (3-floro-4-siyanofenil)metilsülfonil, (2-siyano-5-piridil)metiloksi, (3-floro-4-siyanofenil)metiloksi, 1-hidroksietil, 2-floro-4-metoksi, 4-metilamino, 4-hidroksi, (4-florofenil)metilamino, (3-florofenil)metilaminokarbonil, (4-florofenil)metilaminokarbonil, (2-floro-3-siyanofenil)metiloksi, (4-siyanofenil)metiltiyo, (3-floro-4-klorofenil)metiloksi, (4-bifenil)metiloksi, (4-metilfenil)metiloksi, (4-etilfenil)metiloksi, (4-diflorometilfenil)metiloksi, (4-triflorometilfenil)metiloksi, 3-siyano-4-floro, (4-(1-pirolil)fenil)metiloksi, 4-fenil, (4-(2-oksazolil)fenil)metiloksi, 4-(5-siyanotiyenil)metiloksidir.

Bir başka açı, formülün (II) bir bileşiği veya tuzu, solvatu, hidratı veya ön ilacıdır, burada:



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ ve R₁₀, yukarıdaki düzenlemelerde açıklanan şekilde tanımlanır;

Ar, aril veya heteroarildir;

5 n, 0, 1, 2 veya 3'tür.

Bir açıda buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiği, bileşiğin lanosterol demetilazı (CYP51) inhibe ettiği (veya inhibe ettiği tanımlanan) bileşiktir.

10

Bir açıda buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiği, bileşiğin, hedef enzime karşı bir aktivite aralığına (örneğin *C. albicans* MIC <1.0 µg/mL ve *A. fumigatus* MIC ≤64 µg/mL) sahip şekilde tanımlandığı bileşiktir.

15 Buradaki bileşikler, bileşiğin, kimyasal etkileşimlerin veya bir metale yönelik bağların aşağıdaki türlerinden bir veya birkaçının oluşması ile en azından kısmen bir metalloenzime yönelik afinite elde edecek şekilde tanımlandığı bileşikler içerir: sigma bağları, kovalent bağlar, koordinat-kovalent bağlar, iyonik bağlar, pi bağları, delta bağları veya geri bağlanma etkileşimleri. Bileşikler aynı zamanda, van der Waals

20 etkileşimleri, pi katyon etkileşimleri, pi-anyon etkileşimleri, dipol-dipol etkileşimler, iyon-dipol etkileşimler gibi metal ile daha zayıf etkileşimler yoluyla afinite elde edebilir. Bir açıda bileşik, 1-tetrazolil kısmı aracılığıyla metal ile bir bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır; bir başka açıda bileşik, 1-tetrazolil kısmının N2'si aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır; bir başka açıda bileşik, 1-tetrazolil

25 kısmının N3'ü aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır; başka bir açıda bileşik, 1-tetrazolil kısmının N4'ü aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır. Bir açıda bileşik, 2-tetrazolil kısmı aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır; bir başka açıda bileşik, 2-tetrazolil kısmının N1'i aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır;

30 başka bir açıda bileşik, 2-tetrazolil kısmının N3'ü aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır; bir başka açıda bileşik, 2-tetrazolil kısmının N4'ü aracılığıyla metal ile bağlanma etkileşimine sahip olarak tanımlanır.

Metal-ligand bağlanma etkileşimlerinin değerlendirilmesine yönelik yöntemler, örneğin Lippard ve Berg, University Science Books, (1994) tarafından "Principles of Bioinorganic Chemistry"; Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2. baskı (Eylül 1967) tarafından "Mechanisms of Inorganic Reactions"; Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007) tarafından "Biological Inorganic Chemistry"; Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109'u (2008) içeren referanslarda örneklendirildiği üzere teknikte bilinmektedir.

Belirli durumlarda buluşun bileşikleri, buradaki formüllerden herhangi birinin (örneğin formül (I) veya formül (II)) aşağıdaki bileşiklerinden (ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, solvatları veya hidratlarından) seçilir:

- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**1**);
- 15 1-(5-((4-Klorofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**2**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**3**);
- 20 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(5-((2,4-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**4**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**5**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid (**6**);
- 25 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**7**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**8**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**9**);
- 30 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-metil-1H-pirol-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**10**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)tiyofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**11**);

- 2-(2,4-Diflorofenil)-1-(6-((3,4-diflorofenil)etnil)piridazin-3-il)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**12**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil)tiyofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**14**);
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etnil)pirazin-2-il)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**15**);
- 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksi etil)furan-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**16**);
- 10 2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-(4-florofenil)piperidin-4-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**19**);
- 1-(5-((3-klorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**21**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-floro-4-(triflorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**22**);
- 15 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-florofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**24**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((3-florofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**25**);
- 1-(5-((4-(diflorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**26**);
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-metilfenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**27**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((3-floropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**28**);
- 25 1-(5-((5-klorotiyofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**29**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(triflorometil)tiyofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**30**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,5-difloropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**31**);
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((5-floropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**32**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((6-floropiridin-3-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**33**);

- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(34)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-metoksifenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(35)**;
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((2,6-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(36)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(37)**;
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((5-metiltiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(38)**;
- 1-(5-((4-(1,1-difloroetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(39)**;
- 1-(5-((4-(diflorometoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(40)**;
- 15 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometiltiyo)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol **(41)**;
- 1-(5-((4-kloro-3-florofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(42)**;
- 20 2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(43)**;
- 1,1-difloro-2-(2-floro-4-(triflorometil)fenil)-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(44)**;
- 2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(45)**;
- 25 2-(3,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(46)**;
- 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil))-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazo)-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)etanon **(47)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(6-((4-florofenil)etinil)piridazin-3-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(49)**;
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(hidroksimetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(50)**;
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(metoksimetil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(51)**;

- 1-(5-((5-bromotiyofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**53**);
- 1-(5-((5-(diflorometil)tiyofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**54**);
- 5 1-(5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiyofen-2-il)-2,2,2-trifloroetanon (**55**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((1-(2,2,2-trifloroetil)-1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**56**);
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiyofen-2-iletinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**58**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((2-floro-4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**59**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**60**);
- 15 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etnil)tiyofen-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**61**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**62**);
- 1-(5-((1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**63**);
- 20 1-(5-((4-(diflorometil)-3-florofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**64**);
- 1-(5-((1-(diflorometil)-1H-pirol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**66**);
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((2,5-diflorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**67**);
- N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)formamid (**68**);
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonitril (**69**);
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-izosianofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**70**);
- 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonitril (**71**);

- 1 -((5-((5-bromofuran-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**72**);
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-3-florobenzonitril (**73**);
- 5 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-2-florobenzonitril (**74**);
- 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-4-florobenzonitril (**75**);
- 10 1-(5-((5-(diflorometil)furan-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**76**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloroetil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**77**);
- 1-(5-((4-aminofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**78**);
- 15 N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)-2,2,2-trifloroasetamid (**79**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloroetilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**80**);
- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenol (**81**);
- 20 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benzamid (**82**);
- 1-(5-((4-amino-2-florofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**83**);
- 25 N-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)asetamid (**84**);
- 1-(5-((1H-indol-5-il)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**87**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-florobenzilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**88**);
- 30 1-(5-(benzofuran-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**89**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloroetil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**90**);

- 4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifloroetil)benzamid (**91**);
- (4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)(pirolidin-1-il)metanon (**92**);
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-florobenziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**93**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifloroetil)tiyofen-2-karboksamid (**94**);
- 10 (4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)piperidin-1-il)(4-florofenil)metanon (**95**);
- 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)piperidin-1-il)-2,2,2-trifloroetanon (**96**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifloroetoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**97**);
- 15 3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifloroetil)benzamid (**98**);
- 1,1-difloro-2-(4-florofenil)-1-(5-((4-florofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**99**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)benzonitril (**100**);
- 20 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(triflorometoksi)benziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**101**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)-3-florobenzonitril (**102**);
- 25 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)-4-florobenzonitril (**103**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(3-(triflorometoksi)benziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**104**);
- 1-(5-((4-(2,4-diflorobenziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**105**);
- 30 1-(5-((4-(3,4-diflorobenziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**106**);
- 1-(5-((4-(4-klorobenziloksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**107**);

- 1-(5-((4-(4-kloro-2-florobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**108**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-N-metilbenzamid (**109**);
- 5 6-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)nikotinonitril (**110**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**111**);
- 10 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**112**);
- 1-(5-((4-(2,3-diflorobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**113**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(3-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid (**119**);
- 15 N-(3-siyanobenzil)-5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-karboksamid (**120**);
- N-(4-siyanobenzil)-5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-karboksamid (**121**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(triflorometil)benzil)tiyofen-2-karboksamid (**122**);
- 20 (5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-il)(morfolino)metanon (**123**);
- (5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiyofen-2-il)(pirolidin-1-il)metanon (**124**);
- 25 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(metilsülfonil)benzil)tiyofen-2-karboksamid (**125**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**126**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-5-florobenzonitril (**127**);
- 30 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(piperidin-4-iletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**128**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-(4-florofenilsülfonil)piperidin-4-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**129**);

- 1-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)-2,2,3,3,3-pentafloropropan-1-ol (**130**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**131**);
- 5 4-((4-((6-(2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**132**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)feniltiyo)metil)-2-florobenzonitril (**133**);
- 10 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenilsülfinil)metil)-2-florobenzonitril (**134**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenilsülfonil)metil)-2-florobenzonitril (**135**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**136**);
- 15 4-((4-((6-(2-(4-kloro-2-florofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**137**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)feniltiyo)metil)benzonitril (**138**);
- 20 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)pikolinonitril (**139**);
- 1-(5-((4-(4-siyanobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il dihidrojen fosfat (**140**);
- 5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid (**141**);
- 25 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**142**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril (**143**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2-aminoasetat hidroklorid (**144**);
- 30 (2S)-2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2,6-diaminohekzanoat dihidroklorid (**145**);
- 1-(5-((4-(4-kloro-3-florobenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**146**);

- 1-(5-((4-(bifenil-4-ilmetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**147**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-metilbenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**148**);
- 5 2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((4-(4-etilbenziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**149**);
- 1-(5-((4-(4-(diflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**150**);
- (+)-1-(5-((4-(4-(diflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol ((+)-**150**);
- 10 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(triflorometil)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**151**);
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-3-florobenzonitril (**152**);
- 15 5-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-2-florobenzonitril (**153**);
- 1-(5-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**154**);
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)benzonitril (**155**);
- 20 1-(5-((4-((4-klorofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**156**);
- 1-(5-((4-((bifenil-4-iloksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**157**);
- 25 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-(4-(oksazol-2-il)benziloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**158**);
- 2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-((4-florofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**159**);
- 1-(5-((4-((3,4-diflorofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**160**);
- 30 1-(5-((4-((4-(diflorometil)fenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**161**);
- 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)benzonitril (**162**);

- 5-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)tiyofen-2-karbonitril (**163**);
 4-(4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloksi)-2-florobenzonitril (**164**);
 5 1-(5-((4-((4-kloro-3-florofenoksi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**165**);
 4-((3-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (**166**).
- 10 Bir başka açıda buluş, sistemik fungal bir enfeksiyon veya onşkomikozdan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavisinde kullanılmaya yönelik istem 1'in bileşiğinin etkili bir miktarını sağlar, burada özne, sistemik fungal enfeksiyon veya onikomikoz için tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlanır, böylece söz konusu özne, söz konusu sistemik fungal enfeksiyon veya onikomikoz için tedavi edilir.
- 15 Başka bir açıda buluş, bir bitki içindeki veya üzerindeki fungal büyümenin tedavi edilmesine veya önlenmesine ilişkin olarak istemler 1-16'dan herhangi birinin bileşiğinin bitki veya tohumlar ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemi sağlar.
- 20 Başka bir açıda buluş, istem 1'in bileşiğini veya tarımsal olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren, ayrıca epoksikonazol, tebukonazol, flukinkonazol, flutriafol, metkonazol, miklobutanil, sikprokonazol, protiyokonazol, propikonazol, trifloksistrobin, piraklostrobin, orisastrobin, floksastrobin ve azoksistrobinden seçilen bir fungusiti içeren bir bileşimi sağlar.
- 25 Bir başka açıda buluş, istem 1'in bir bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren bir bileşimi sağlar.
- 30 Bir başka açıda buluş, ayrıca anti-kanser ajan, antifungal ajan, kardiyovasküler ajan, antiinflamatuar ajan, kemoterapötik ajan, anti-anjiyogenez ajanı, sitotoksik ajan, anti-proliferasyon ajanı, metabolik hastalık ajanı, oftalmolojik hastalık ajanı, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı ajanı, ürolojik hastalık ajanı ve gastrointestinal hastalık ajanını içeren gruptan seçilen ek terapötik bir ajan içeren buluş niteliğindeki bileşimi sağlar.

Bir başka açıda buluş, bir hastalık veya bozukluktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavisinde kullanılmaya yönelik istem 1'in bileşiğinin etkili bir miktarını sağlar, burada özne, hastalık veya bozukluğa yönelik tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlanmıştır; burada bozukluk veya hastalık, aşağıdaki patojenik mantarların bir veya birkaçı ile ilişkilidir: *Absidia corymbifera*, *Ajellorhynchus dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*; tercihen özne, insan dışındaki bir hayvandır.

25

Bir başka açıda buluş, buluş niteliğindeki kullanıma yönelik buluş niteliğindeki bileşiği sağlar, burada bozukluk veya hastalık, Aspergilloz, Blastomikoz, Kandidiyaz, Kromomikoz, Koksidiyoidomikoz, Kriptokokoz, Dermofitozlar, Histoplazmoz, Keratomikoz, Lobomikoz, *Malassezia* enfeksiyonu, Mukormikoz, Parakoksidiyomikoz, *Penicillium marneffei* enfeksiyonu, Feohifomikoz, *Pneumocystis pneumonia* veya Rinosporidiyozdur.

Başka bir açıda buluş, buluş niteliğindeki kullanıma yönelik buluş niteliğindeki bileşiği sağlar, burada bozukluk veya hastalık, Chagas hastalığı (Cins *Trypanosoma*), Afrika tripanozomiyazı (Cins *Trypanosoma*), layşmanyazis (Cins *Leishmania*), tüberküloz

35

(Cins *Mycobacterium*), lepra (Cins *Mycobacterium*), malarya (Cins *Plasmodium*) veya tinea'dır (capitis, corporis, pedis, tonsurans, versicolor).

- 5 Başka bir açıda tarifname, buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşimi sağlar.

- 10 Diğer açılarda tarifname, bir öznedeki metalloenzim aktivitesinin modüle edilmesine ilişkin olarak öznenin, metalloenzim aktivitesini modüle etmeye yeterli bir miktarda ve koşullar altında buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiği ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemi sağlar.

- 15 Başka bir açıda tarifname, bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak ihtiyacı olan söz konusu özneye etkili bir miktarda buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar, burada özne, bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlanmıştır, böylece söz konusu özne, söz konusu bozukluk için tedavi edilir.

- 20 Bir başka açıda özne, insan dışındaki bir hayvandır.

- Buradaki yöntemler, bozukluk veya hastalığın, aşağıdaki patojenik mantarların bir veya birkaçı ile ilişkili olduğu yöntemleri içerir: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces*
- 25
- 30
- 35

- variotii, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Pichia anomala, Pichia guilliermondii, Pneumocystis carinii, Pseudallescheria boydii, Rhizopus oryzae, Rhodotorula rubra, Scedosporium apiospermum, Schizophyllum commune, Sporothrix schenckii, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum, Trichosporon asahii, Trichosporon cutaneum, Trichosporon inkin, Trichosporon mucoides.

- Buradaki yöntemler, bozukluk veya hastalığın, Aspergilloz, Blastomikoz, Kandidiyaz, Kromomikoz, Koksidiyoidomikoz, Kriptokokoz, Dermofitozlar, Histoplazmoz, Keratomikoz, Lobomikoz, Malassezia enfeksiyonu, Mukormikoz, Parakoksidiyomikoz, Penicillium marneffei enfeksiyonu, Feohifomikoz, Pneumocystis pneumonia veya Rinosporidiyoz olduğu yöntemleri içerir.

- Buradaki yöntemler, bozukluk veya hastalığın, Chagas hastalığı (Cins Trypanosoma), Afrika tripanozomiyazı (Cins Trypanosoma), layşmanyazis (Cins Leishmania), tüberküloz (Cins Mycobacterium), lepra (Cins Mycobacterium), malarya (Cins Plasmodium) veya tinea (capitis, corporis, pedis, tonsurans, versicolor) olduğu yöntemleri içerir.

- Bir açıda buluş, metalloenzim ilişkili bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak özneye etkili bir miktarda buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar.

- Bir başka açıda buluş, metalloenzim ilişkili bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak, burada özne, metalloenzim ilişkili bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlanmıştır, ihtiyacı olan söz konusu özneye buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar, böylece söz konusu özne, söz konusu bozukluk için tedavi edilir.

- Başka bir açıda buluş, metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak, burada özne, metalloenzim aracılı bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde

tanımlanmıştır, ihtiyacı olan söz konusu özneye buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar, böylece söz konusu öznedeki metalloenzim aktivitesi modüle edilir (örneğin aşağı regüle edilir, inhibe edilir).

5

Buradaki yöntemler, hastalık veya bozukluğa, 4-hidroksifenil piruvat dioksijenaz, 5-lipoksijenaz, adenosin deaminaz, alkol dehidrojenaz, aminopeptidaz N, anjiyotensin dönüştürücü enzim, aromataz (CYP19), kalsinörin, karbamoil fosfat sentetaz, karbonik anhidraz ailesi, katekol o-metil transferaz, siklooksijenaz ailesi, dihidropirimidin dehidrojenaz-1, DNA polimeraz, farnezil difosfat sentaz, farnezil transferaz, fumarat redüktaz, GABA aminotransferaz, HIF-prolil hidroksilaz, histon deasetilaz ailesi, HIV integras, HIV-1 revers transkriptaz, izolösin tRNA ligaz, lanosterol demetilaz (CYP51), matriks metalloproteaz ailesi, metiyonin aminopeptidaz, nötral endopeptidaz, nitrik oksit sentaz ailesi, fosfodiesteraz III, fosfodiesteraz IV, fosfodiesteraz V, piruvat ferredoksin oksiredüktaz, renal peptidaz, ribonükleozit difosfat redüktaz, tromboksan sentaz (CYP5a), tiroid peroksidaz, tirozinaz, üreaz veya ksantin oksidazdan herhangi birinin aracılık ettiği yöntemleri içerir.

Buradaki yöntemler, hastalık veya bozukluğa, 1-deoksi-d-kxilüloz-5-fosfat redüktoizomeraz reductoisomerase (DXR), 17-alfa hidroksilaz (CYP17), aldosteron sentaz (CYP11B2), aminopeptidaz P, şarbon öldürücü faktör, arjinaz, beta-laktamaz, sitokrom P450 2A6, d-ala d-ala ligaz, dopamin beta-hidroksilaz, endotelin dönüştürücü enzim-1, glutamat karboksiptidaz II, glutaminil siklaz, glioksalaz, hem oksijenaz, HPV/HSV E1 helikaz, indolamin 2,3-dioksijenaz, lökotrien A4 hidrolaz, metiyonin aminopeptidaz 2, peptit deformilaz, fosfodiesteraz VII, relaksaz, retinoik asit hidroksilaz (CYP26), TNF-alfa dönüştürücü enzim (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroksimiristoil))-N-asetilglukozamin deasetilaz (LpxC), vasküler adezyon proteini-1 (VAP-1) veya vitamin D hidroksilazdan (CYP24) herhangi birinin aracılık ettiği yöntemleri içerir.

Buradaki yöntemler, hastalık veya bozukluğun, kanser, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar hastalık, enfeksiyöz hastalık, metabolik hastalık, oftalmolojik hastalık, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı, ürolojik hastalık veya gastrointestinal hastalık olduğu yöntemleri içerir.

Buradaki yöntemler, hastalık veya bozukluğun, prostat kanseri, göğüs kanseri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef, sistemik fungal enfeksiyon, deri yapısı fungal enfeksiyonu, mukozal fungal enfeksiyon veya onikomikoz olduğu yöntemleri içerir.

- 5 Burada açıklanan yöntemler, öznenin, belirtilen özel tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlandığı yöntemleri içerir. Bu tür bir tedaviye ihtiyacı olan öznenin tanımlanması, öznenin veya sağlık uzmanının kararına göre olabilir ve öznel (örneğin fikir) veya nesnel (örneğin bir test veya tanı yöntemi ile ölçülebilen) olabilir.
- 10 Tarifnamenin bir başka açısı, buradaki formüllerin (örneğin formül (I) veya formül (II)) bir bileşiğini ve tarımsal olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren bir bileşimdir.

- Tarifnamenin diğer bir açısı, bir bitki içindeki veya üzerindeki metalloenzim aracılı hastalık veya bozukluğun tedavi edilmesine veya önlenmesine ilişkin olarak buradaki
- 15 bileşiğin bitki ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemdir.

- Tarifnamenin bir başka açısı, bir bitki içindeki veya üzerindeki metalloenzim aktivitesinin inhibe edilmesine ilişkin olarak buradaki bir bileşiğin bitki ile temas ettirilmesini içeren
- 20 bir yöntemdir.

DETAYLI AÇIKLAMA

Tanımlar

- 25 Buluşun daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla burada ilk olarak kolaylık sağlaması açısından bazı terimler tanımlanır.

- Burada kullanıldığı üzere bir bozukluğu “tedavi etme” terimi, bozukluğun ve/veya bozukluğa yol açabilen durumların önlenmesi, iyileştirilmesi, azaltılması ve/veya
- 30 yönetilmesini kapsar. “Tedavi etme” ve “tedavi” terimleri, bir hastalık ve/veya beraberindeki semptomlarını hafifletme veya azaltma yöntemine refere eder. Mevcut buluş ile uyumlu olarak “tedavi etme”, örneğin bir bozukluğun zararlı etkilerinin önlenmesi, bloke edilmesi, inhibe edilmesi, zayıflatılması, bunlara karşı koruma sağlanması, modüle edilmesi, etkilerinin tersine çevrilmesi ve görülme sıklığının
- 35 azaltılmasını içerir.

Burada kullanıldığı üzere “inhibe etme”, ilerlemenin önlenmesi, azaltılması ve durdurulmasını kapsar. “Enzim inhibisyonunun” (örneğin metalloenzim inhibisyonu) azaltıldığı ve aşağıda açıklandığı bilinmelidir.

- 5 “Modüle etmek” terimi, buluşun bir bileşiğine maruziyete yanıt olarak bir enzimin aktivitesindeki artışlara veya düşüslere refere eder.

“İzole”, “saflaştırılmış” veya “biyolojik olarak saf” terimleri, buna normalde doğal durumunda bulunduğu şekilde eşlik eden bileşenleri büyük ölçüde veya esas olarak
10 içermeyen materyale refere eder. Saflık ve homojenlik tipik olarak, poliakrilamid jel elektroforezi veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi analitik kimya teknikleri kullanılarak belirlenir. Özellikle düzenlemelerde bileşik en az %85 saf, daha çok tercihen en az %90 saf, daha çok tercihen en az %95 saf ve en çok tercih edildiği üzere en az %99 saftır.

15

“Uygulama” veya “uygulanması” terimi, hedeflenen fonksiyonlarını gerçekleştirmek üzere bileşiğin(bileşiklerin) bir özneye verilme yollarını içerir. Kullanılabilen uygulama yollarının örnekleri, enjeksiyon (subkütanöz, intravenöz, parenteral, intraperitoneal, intratekal), topikal, oral, inhalasyon, rektal ve transdermal yolu içerir.

20

“Etkili miktar” terimi, gerekli dozajlarda ve sürelerde istenen sonucun elde edilmesinde etkili bir miktarı içerir. Bileşiğin etkili bir miktarı, hastalık durumu, öznenin yaşı ve kilosu ve bileşiğin öznede istenen yanıtı ortaya çıkarma kapasitesi gibi faktörlere göre değişebilir. Dozaj rejimleri, optimum terapötik yanıt sağlamak üzere ayarlanabilir. Etkili
25 bir miktar aynı zamanda, terapötik olarak faydalı etkilerin inhibitörün her türlü toksik veya zararlı etkilerine (örneğin yan etkiler) ağır bastığı miktardır.

Burada kullanıldığı üzere “sistemik uygulama”, “sistemik olarak uygulanan”, “periferik uygulama” ve “periferik olarak uygulanan” ifadeleri, bileşiğin(bileşiklerin), ilacın veya
30 başka bir materyalin, hastanın sistemine girecek ve bu şekilde metabolizmaya ve diğer benzer proseslere tabi tutulacak şekilde uygulanması anlamına gelir.

“Terapötik olarak etkili miktar” terimi, uygulanan bileşiğin, tedavi edilen durum veya bozukluğun semptomlarından bir veya birkaçının gelişmesini önlemeye veya bir
35 dereceye kadar hafifletmeye yeterli miktarına refere eder.

“Diastereomerler” terimi, iki veya daha fazla asimetri merkezine sahip olan ve molekülünün, birbirinin ayna görüntüleri olmadığı stereoizomere refere eder.

30 “İzomerler” veya “stereoizomerler” terimi, aynı kimyasal yapıya sahip olan ancak atomların veya grupların uzaydaki düzenlenmesi bakımından farklılık gösteren bileşiklere refere eder.

35 “Ön ilaç” terimi, *in vivo* olarak metabolize edilebilen kısımları olan bileşikler içerir. Genel olarak ön ilaçlar, esterazlar ile veya diğer mekanizmalar yoluyla aktif ilaçlara *in*

vivo olarak metabolize edilir. Ön ilaçların ve kullanımlarının örnekleri teknikte iyi bilinir (Bakınız, *örneğin* Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Ön ilaçlar, bileşiklerin nihai izolasyonu ve saflaştırılması esnasında *in situ* olarak veya serbest asit formu veya hidroksil halindeki saflaştırılmış bileşiğin uygun bir esterleştirme ajanı ile ayrı olarak reakte edilmesi yoluyla hazırlanabilir. Hidroksil grupları, bir karboksilik asit ile muamele yoluyla esterlere dönüştürülebilir. Ön ilaç kısımlarının örnekleri, sübstitüe ve sübstitüe edilmemiş, dallanmış veya dallanmamış düşük alkil ester kısımları (*örneğin* propiyonik asit esterleri), düşük alkenil esterler, di-düşük alkil-amino düşük-alkil esterler (*örneğin* dimetilaminoetil ester), asilamino düşük alkil esterler (*örneğin* asetiloksimetil ester), asiloksi düşük alkil esterler (*örneğin* pivaloiloksimetil ester), aril esterler (fenil ester), aril-düşük alkil esterler (*örneğin* benzil ester), sübstitüe (*örneğin* metil, halo veya metoksi sübsitüentleri ile) aril ve aril-düşük alkil esterler, amidler, düşük-alkil amidler, di-düşük alkil amidler ve hidroksi amidleri içerir. Tercih edilen ön ilaç kısımları, propiyonik asit esterleri ve asil esterlerdir. Diğer mekanizmalar yoluyla in vivo olarak aktif formlara dönüştürülen ön ilaçlar da dahil edilir. Açılarda buluş bileşikleri, buradaki formüllerden herhangi birinin ön ilaçlarıdır.

"Özne" terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere primatlar (*örneğin* insanlar), inek, koyun, keçi, at, köpek, kedi, tavşan, sıçan, fare ve benzerleri de dahil memeliler gibi hayvanlara refere eder. Belirli düzenlemelerde özne, bir insandır.

"Bir", "tek" ve "bu" terimleri, istemler de dahil bu başvuruda kullanıldığında "bir veya birkaç" ifadesine refere eder. Dolayısıyla *örneğin* "bir numune" ifadesine referans, bağlam aksini (*örneğin* birçok numune) net şekilde ifade etmedikçe birçok numuneyi ve benzerlerini içerir.

Bu spesifikasyonda ve istemlerde "içerirler", "içerir" ve "içeren" kelimeleri, bağlamın aksini gerektirdiği durumlarda özel olmayan bir anlamda kullanılır.

Burada kullanıldığı üzere bir değere refere edilirken kullanılan "yaklaşık" terimi, belirtilen miktardan bazı düzenlemelerde $\pm$ %20, bazı düzenlemelerde $\pm$ %10, bazı düzenlemelerde $\pm$ %5, bazı düzenlemelerde $\pm$ %1, bazı düzenlemelerde $\pm$ %0.5 ve bazı düzenlemelerde $\pm$ %0.1 varyasyonu kapsar, buna bağlı olarak varyasyonlar, açıklanan yöntemleri gerçekleştirmek veya açıklanan bileşimleri kullanmak üzere uygundur.

Burada "inhibitör" kelimesinin kullanımı, bir metalloenziminin inhibe edilmesine yönelik aktivite sergileyen bir molekülü ifade eder. "İnhibe etmek" ile burada, inhibitör yokluğundaki metalloenzim aktivitesine göre metalloenzim aktivitesinin azalması ifade edilir. Bazı düzenlemelerde "inhibe etmek" terimi, metalloenzim aktivitesinde yaklaşık 5 en az %5, yaklaşık en az %10, yaklaşık en az %20, yaklaşık en az %25, yaklaşık en az %50, yaklaşık en az %60, yaklaşık en az %70, yaklaşık en az %80, yaklaşık en az %90 veya yaklaşık en az %95 düşüş anlamına gelir. Diğer düzenlemelerde inhibe etmek, metalloenzim aktivitesinde yaklaşık %5 ila yaklaşık %25, yaklaşık %25 ila yaklaşık %50, yaklaşık %50 ila yaklaşık %75 veya yaklaşık %75 ila %100'lük bir düşüş anlamına gelir. Bazı düzenlemelerde inhibe etmek, metalloenzim aktivitesinde yaklaşık %95 ila %100'lük bir düşüş, örneğin aktivitede %95, %96, %97, %98, %99 veya %100'lük bir düşüş anlamına gelir. Bu tür düşüşler, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinebilecek olan çeşitli teknikler kullanılarak ölçülebilir. Aktivite ölçümüne yönelik belirli analizler aşağıda açıklanır.

15

Ayrıca buluş bileşikleri, aşağıdaki iki geometriden birine sahip olefinleri içerir: "Z", "cis" (aynı taraf) konfigürasyonu denilen konfigürasyona refere ederken "E", "trans" (karşı taraf) konfigürasyon denilen konfigürasyona refere eder. Kiral bir merkezin isimlendirilmesine ilişkin olarak "d" ve "l" konfigürasyonu terimleri, IUPAC Önerileri tarafından tanımlanır. Diastereomer, rasemat, epimer ve enantiyomer terimlerinin kullanımına ilişkin olarak bunlar, perparatların stereokimyasını açıklamak üzere normal bağlamlarında kullanılacaktır.

Burada kullanıldığı üzere "alkil" terimi, 1 ila 12 karbon atomu içeren düz zincirli veya dallanmış bir hidrokarbon grubuna refere eder. "Düşük alkil" terimi, C1-C6 alkil zincirine refere eder. Alkil gruplarının örnekleri, metil, etil, n-propil, izopropil, *tert*-bütil ve n-pentil içerir. Alkil grupları, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübtitüent ile sübtitüe edilir.

"Haloalkil" terimi, bir veya birkaç halo sübtitüenti ile sübtitüe edilen bir alkil grubuna refere eder. Haloalkil gruplarının örnekleri, florometil, diflorometil, triflorometil, bromometil, klorometil ve 2,2,2-trifloroetil içerir.

"Alkenil" terimi, 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon çift bağı içeren, süz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder. Alkenil grupları, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübtitüent ile sübtitüe edilebilir.

"Arilalkenil" terimi, 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon çift bağı içeren, düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder, burada alkenil biriminin sp^2 melezli karbonlarından bir veya birkaçı, bir aril kısmına bağlanır. Alkenil grupları, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir.

"Alkinil" terimi, 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren, düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder. Alkinil grupları isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir.

"Arilalkinil" terimi, 2 ila 12 karbon atomu ve en az bir karbon-karbon üçlü bağı içeren, düz zincirli veya dallanmış zincirli olabilen doymamış bir hidrokarbon zincirine refere eder, burada alkinil biriminin sp melezli karbonlarından bir veya birkaçı, bir aril kısmına bağlanır. Alkinil grupları isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir.

Bir alkenil grubunun ve bir alkinil grubunun sırasıyla sp^2 veya sp karbonları isteğe bağlı olarak, alkenil veya alkinil gruplarının bağlanma noktası olabilir.

"Alkoksî" terimi, -O-alkil sübstitüentine refere eder.

Burada kullanıldığı üzere "halojen", "hal" veya "halo" terimi, -F, -Cl, -Br veya -I anlamına gelir.

"Alkiltiyo" terimi, -S-alkil sübstitüentine refere eder.

"Alkoksialkil" terimi, -alkil-O-alkil sübstitüentine refere eder.

"Haloalkoksî" terimi, bir veya birkaç halo sübstitüenti ile sübstitüe edilen O-alkile refere eder. Haloalkoksî gruplarının örnekleri, triflorometoksi ve 2,2,2-trifloroetoksiyi içerir.

"Haloalkoksialkil" terimi, -alkil-O-alkil' anlamına gelir, burada alkil', bir veya birkaç halo sübstitüenti ile sübstitüe edilir.

"Haloalkilaminokarbonil" terimi, $-C(O)$ -amino-alkile refere eder, burada alkil, bir veya birkaç halo sübstitüenti ile sübstitüe edilir.

5 "Haloalkiltiyo" terimi, bir veya birkaç halo sübstitüenti ile sübstitüe edilen $-S$ -alkile refere eder. Haloalkiltiyo gruplarının örnekleri, triflorometiltiyo ve 2,2,2-trifloroetiltiyo içerir.

"Haloalkilkarbonil" terimi, bir veya birkaç halo sübstitüenti ile sübstitüe edilen $-C(O)$ -alkile refere eder. Haloalkilkarbonil grubunun bir örneği, trifloroasetili içerir.

10 "Sikloalkil" terimi, en az bir doymuş halkaya sahip veya en az bir aromatik olmayan halkaya sahip hidrokarbon 3-8 üyeli monosiklik veya 7-14 üyeli bisiklik halka sistemine refere eder, burada aromatik olmayan halka, bir dereceye kadar doymamışlık içerebilir. Sikloalkil grupları, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Bir düzenlemede bir sikloalkil grubunun her halkasının 0, 1, 2, 3 veya 4 atomu bir
15 sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Sikloalkil grubunun temsili örnekleri, siklopropil, siklopentil, sikloheksil, siklobütil, sikloheptil, siklopentenil, siklopentadienil, sikloheksenil, sikloheksadienil ve benzerlerini içerir.

20 "Sikloalkoksi" terimi, $-O$ -sikloalkil sübstitüentine refere eder.

"Sikloalkoksialkil" terimi, $-alkil-O$ -sikloalkil sübstitüentine refere eder.

"Sikloalkilalkoksi" terimi, $-O$ -alkil-sikloalkil sübstitüentine refere eder.

25 "Sikloalkilaminokarbonil" terimi, $-C(O)$ - NH -sikloalkil sübstitüentine refere eder.

"Aril", hidrokarbon monosiklik, bisiklik veya trisiklik aromatik halka sistemine refere eder. Aril grupları, isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Bir düzenlemede aril grubunun her halkasının 0, 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 atomu, bir
30 sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Aril gruplarının örnekleri, fenil, naftil, antrasenil, florenil, indenil, azulenil ve benzerlerini içerir.

"Arioksi" terimi, $-O$ -aril sübstitüentine refere eder.

35 "Arilalkoksi" terimi, $-O$ -alkil-aril sübstitüentine refere eder.

"Arilalkiltiyo" terimi, -S-alkil-aril sübstütüentine refere eder.

"Ariltiyoalkil" terimi, -alkil-S –aril sübstütüentine refere eder.

5 "Arilalkilaminokarbonil" terimi, -C(O)-amino-alkil-aril sübstütüentine refere eder.

"Arilalkilsülfonil" terimi, -S(O)₂-alkil-aril sübstütüentine refere eder.

"Arilalkilsülfonil" terimi, -S(O)-alkil-aril sübstütüentine refere eder.

10

"Ariloksialkil" terimi, -alkil-O-aril sübstütüentine refere eder.

"Alkilaril" terimi, -aril-alkil sübstütüentine refere eder.

15 "Arilalkil" terimi, -alkil-aril sübstütüentine refere eder.

"Heteroaril" terimi, monosiklik olması halinde 1-4 halka heteroatomuna, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatoma veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatoma sahip aromatik 5-8 üyeli monosiklik, 8-12 üyeli bisiklik veya 11-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar, O, N veya S'den seçilir ve geri kalan halka atomları karbondur (aksi belirtilmedikçe uygun hidrojen atomları ile birlikte). Heteroaril grupları isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstütüent ile sübstitüe edilebilir. Bir düzenlemede bir heteroaril grubunun her halkasının 0, 1, 2, 3 veya 4 atomu, bir sübstütüent ile sübstitüe edilebilir. Heteroaril gruplarının örnekleri, piridil, furanil, tiyenil, pirolil, oksazolil, oksadiazolil, imidazolil tiyazolil, izoksazolil, kinolinil, pirazolil, izotiyazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, izokinolinil, indazolil ve benzerlerini içerir.

20

25

"Heteroariloksi" terimi, -O-heteroaril sübstütüentine refere eder.

30 "Heteroarilalkoksi" terimi, -O-alkil-heteroaril sübstütüentine refere eder.

"Heteroariloksialkil" terimi, -alkil-O-heteroaril sübstütüentine refere eder.

"Nitrojen içeren heteroaril" terimi, monosiklik olması halinde 1-4 halka nitrojen heteroatomna, bisiklik olması halinde 1-6 halka nitrojen heteroatomuna veya trisiklik

35

olması halinde 1-9 halka nitrojen heteroatomuna sahip bir heteroaril grubuna refere eder.

"Heterosikloalkil" terimi, monosiklik olması halinde 1-3 heteroatom, bisiklik olması halinde 1-6 heteroatom veya trisiklik olması halinde 1-9 heteroatom içeren aromatik olmayan 3-8 üyeli monosiklik, 7-12 üyeli bisiklik veya 10-14 üyeli trisiklik halka sistemine refere eder, söz konusu heteroatomlar, O, N, S, B, P veya Si'den seçilir, burada aromatik olmayan halka sistemi tamamen doymuştur. Heterosikloalkil grupları isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Bir düzenlemede heterosikloalkil grubunun her halkasının 0, 1, 2, 3 veya 4 atomu, bir sübstitüent ile sübstitüe edilebilir. Temsili heterosikloalkil grupları, piperidinil, piperazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiyomorfolinil, 1,3-dioksolan, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiyenil, tiirenil ve benzerlerini içerir.

"Alkilamino" terimi, ayrıca bir veya iki alkil grubu ile sübstitüe edilen bir amino sübstitüentine refere eder. "Aminoalkil" terimi, ayrıca bir veya birkaç amino grubu ile sübstitüe edilen bir alkil sübstitüentine refere eder. "Hidroksialkil" veya "hidroksilalkil" terimi, ayrıca bir veya birkaç hidroksil grubu ile sübstitüe edilen bir alkil sübstitüentine refere eder. Alkilamino, aminoalkil, merkaptalkil, hidroksialkil, merkaptalkoksi, sülfonilalkil, sülfonilaril, alkilkarbonil ve alkilkarbonilalkilin alkil veya aril kısmı isteğe bağlı olarak bir veya birkaç sübstitüent ile sübstitüe edilebilir.

Buradaki yöntemlerde kullanılan asitler ve bazlar teknikte bilinmektedir. Asit katalizörler, inorganik (örneğin hidroklorik, sülfürik, nitrik asitler, alüminyum triklorid) veya doğada organik (örneğin kamforsülfonik asit, p-toluensülfonik asit, asetik asit, iterbiyum triflat) olabilen herhangi bir asidik kimyasaldır. Asitler, kimyasal reaksiyonları kolaylaştırmak üzere katalitik veya stokiyometrik miktarlarda faydalıdır. Bazlar, inorganik (örneğin sodyum bikarbonat, potasyum hidroksit) veya doğada organik (örneğin trietilamin, piridin) olabilen herhangi bir bazik kimyasaldır. Bazlar, kimyasal reaksiyonları kolaylaştırmak üzere katalitik veya stokiyometrik miktarlarda faydalıdır.

Alkilleme ajanları, söz konusu fonksiyonel grubun (örneğin bir alkolün oksijen atomu, bir amino grubunun nitrojen atomu) alkilasyonunu gerçekleştirebilen herhangi bir reaktiftir. Alkilleme ajanları, burada alıntı yapılan referanslar da dahil teknikte bilinir ve alkil halojenürler (örneğin metil iyodid, benzil bromid veya klorid), alkül sülfatlar

- (örneğin metil sülfat) veya teknikte bilinen diğer alkil grubu ayrılma grubu kombinasyonlarını içerir. Ayrılma grupları, bir reaksiyon (örneğin eliminasyon reaksiyonu, süstitüsyon reaksiyonu) esnasında bir molekülden ayrılabilen herhangi bir stabil türdür ve burada alıntı yapılan referanslar da dahil teknikte bilinir ve halojenürler (örneğin, I-, Cl-, Br-, F-), hidroksi, alkoksi (örneğin, -OMe, -O-t-Bu), asiloksi anyonları (örneğin, -OAc, -OC(O)CF₃), sülfonatlar (örneğin, mesil, tosil), asetamidler (örneğin, -NHC(O)Me), karbamatlar (örneğin, N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatlar (örneğin, -OP(O)(OEt)₂), su veya alkoller (protik koşullar) ve benzerlerini içerir.
- 10 Belirli düzenlemelerde herhangi bir grup (örneğin alkil, alkenil, alkinil, aril, aralkil, heteroaril, heteroaralkil, sikloalkil, heterosikloalkil gibi) üzerindeki süstitüentler, bu grubunun herhangi bir atomunda olabilir, burada süstitüe edilebilen herhangi bir grup (örneğin alkil, alkenil, alkinil, aril, aralkil, heteroaril, heteroaralkil, sikloalkil, heterosikloalkil gibi) isteğe bağlı olarak, bir veya birkaç süstitüent (aynı veya farklı
- 15 olabilen) ile süstitüe edilebilir, bunlardan her biri, bir hidrojen atomu ile değiştirilebilir. Uygun süstitüentlerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, heterosikloalkil, aralkil, heteroaralkil, aril, heteroaril, halojen, haloalkil, siyano, nitro, alkoksi, ariloksi, hidroksil, hidroksilalkil, okso (yani, karbonil), karboksil, formil, alkilkarbonil, alkilkarbonilalkil, alkoksikarbonil, alkilkarboniloksi, ariloksikarbonil,
- 20 heteroariloksi, heteroariloksikarbonil, tiyo, merkapt, merkaptalkil, arilsülfonil, amino, aminoalkil, dialkilamino, alkilkarbonilamino, alkilaminokarbonil, alkoksikarbonilamino, alkilamino, arilamino, diarilamino, alkilkarbonil veya arilamino-süstitüe aril; arilalkilamino, aralkilaminokarbonil, amido, alkilaminosülfonil, arilaminosülfonil, dialkilaminosülfonil, alkilsülfonilamino, arilsülfonilamino, imino, karboksamido,
- 25 karbamido, karbamil, tiyoüreido, tiyosiyano, sülfamido, sülfonilalkil, sülfonilaril, merkaptalkoksi, N-hidroksiamidinil veya N'-aril, N"-hidroksiamidinili içerir.

- Buluşun bileşikleri, organik sentez tekniğinde bilinen yollarla yapılabilir. Reaksiyon koşullarının optimize edilmesine, gerekli olması halinde yarışan yan ürünlerin minimize
- 30 edilmesine yönelik yöntemler teknikte bilinir. Reaksiyon optimizasyonu ve ölçek büyütme avantajlı olarak, paralel sentez ekipmanı ve bilgisayar kontrollü mikro-reaktörleri kullanabilir (örneğin Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406 ve buradaki referanslar). Ek reaksiyon şemaları ve
- 35 protokoller, örneğin SciFinder® (Amerikan Kimya Derneğinin CAS bölümü) ve

CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL) olmak üzere ticari olarak temin edilebilen yapı ile araştırılabilen veri tabanı yazılımı kullanılarak veya Google® gibi internet arama motoru kullanılarak uygun anahtar kelime araştırması veya US Patent ve Marka Ofisi metin veri tabanı gibi anahtar kelime veri tabanları ile uzman kişi tarafından belirlenebilir.

5

Uzman kişi tarafından anlaşılabilirdiği üzere buradaki şemalar ve örneklerdeki de dahil buradaki formüllerin bileşiklerinin sentezlenme yöntemleri, teknikte uzman kişilerce anlaşılır olacaktır. Ayrıca çeşitli sentetik adımlar, istenen bileşikler vermek üzere dönüşümlü dizide veya sırada gerçekleştirilebilir. Ayrıca burada açıklanan solventler, sıcaklıklar, reaksiyon süreleri ve benzerleri, sadece açıklama amacına yöneliktir ve teknikte uzman bir kişi, reaksiyon koşullarındaki varyasyonun, mevcut buluşun istenen bileşiklerini oluşturabileceğini bilecektir.

10

Buradaki bileşikler aynı zamanda bağlar (örneğin, karbon-karbon bağları) içerebilir, burada bağ rotasyonu, örneğin bir halka veya çift bağ varlığından kaynaklanan sınırlandırma olmak üzere belirli bağ etrafında sınırlandırılır. Buna bağlı olarak tüm *cis/trans* ve *E/Z* izomerleri mevcut buluşa özellikle dahil edilir. Buradaki bileşikler aynı zamanda birçok totomerik formda sunulabilir, bu tür durumlarda buluş, sadece tek bir totomerik formun temsil edilebilmesine rağmen özellikle burada açıklanan bileşiklerin tüm totomerik formlarını içerir. Buradaki bu bileşiklerin tüm izomerik formları özellikle mevcut buluşa dahil edilir. Burada açıklanan bileşiklerin tüm kristal formları ve polimorfları mevcut buluşa özellikle dahil edilir. Aynı zamanda buluşun bileşiklerini içeren ekstraktlar ve fraksiyonlar dahil edilir. İzomerler terimi, diastereoizomerler, enantiyomerler, regioizomerler, yapısal izomerler, rotasyonel izomerler ve benzerlerini içerir. Bir veya birkaç stereojenik merkez içeren bileşikler, örneğin kiral bileşikler için buluş yöntemleri, enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bir bileşik, bir rasemat veya diastereomerlerin bir karışımı ile gerçekleştirilebilir.

20

25

30

Enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş tercih edilen bileşikler, %50 veya daha fazla enantiyomerik fazlalığa sahiptir, daha çok tercihen bileşik, %60, %70, %80, %90, %95, 9%8 veya %99 veya daha fazla olan bir enantiyomerik fazlalığa sahiptir. Tercih edilen düzenlemelerde buluşun kiral bir bileşiğinin sadece bir enantiyomeri veya diastereomeri, hücrelere veya özneye uygulanır.

35

Tedavi Yöntemleri

Bir açıda tarifname, bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak özneye buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar.

5

Diğer açılarda tarifname, bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak, burada özne, metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye gereksinim duyacak şekilde tanımlanır, ihtiyacı olan söz konusu özneye buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar, böylece söz konusu özne, söz konusu bozukluk için tedavi edilir. Bir açıda tarifname, bir öznedeki bir hücrenin metalloenzim aktivitesinin modüle edilmesine ilişkin olarak metalloenzim aktivitesini modüle etmeye yeterli bir miktarda ve koşullar altında öznenin, buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiği ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemi sağlar.

15

Bir düzenlemede modülasyon, inhibisyonur.

20 Bir başka açıda tarifname, metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak özneye buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar.

25 Diğer açılarda tarifname, metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalıktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir öznenin tedavi edilmesine ilişkin olarak, burada özne, metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalığa yönelik tedaviye ihtiyaç duyacak şekilde tanımlanmıştır, ihtiyaç duyan söz konusu özneye buradaki formüllerden (formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğinin veya farmasötik bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntemi sağlar, böylece söz konusu özne, söz konusu bozukluk için tedavi edilir.

30

Belirli düzenlemelerde tarifname, bir hastalık, bozukluk veya semptomu tedavi etme yöntemini sağlar, burada bozukluk, kanser, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar hastalık veya enfeksiyöz hastalıktır. Diğer düzenlemelerde hastalık, bozukluk veya

35

semptomu, metabolik hastalık, oftalmolojik hastalık, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı, ürolojik hastalık veya gastrointestinal hastalıktır. Belirli düzenlemelerde hastalık, prostat kanseri, göğüs kanseri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef, sistemik fungal enfeksiyon, deri yapısı fungal enfeksiyonu, mukozal fungal enfeksiyon veya onikomikozdur.

Belirli düzenlemelerde özne bir memeli, tercihen bir primat veya insandır.

Bir başka düzenlemede tarifname, yukarıda açıklanan bir yöntemi sağlar, burada buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiğinin etkili miktarı yukarıda açıklanan gibidir.

Bir başka düzenlemede tarifname, yukarıda açıklanan bir yöntemi sağlar, burada buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiği, intravenöz, intramusküler, subkütanöz, intraserebroventriküler, oral veya topikal olarak uygulanır.

Başka bir düzenlemede tarifname yukarıda açıklanan bir yöntemi sağlar, burada buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiği, hedef bir enzime karşı bir aktivite aralığı için seçicilik gösterir (örneğin, *C. albicans* MIC <1.0 µg/mL ve *A. fumigatus* MIC≤64 µg/mL).

Diğer düzenlemelerde tarifname yukarıda açıklanan bir yöntemi sağlar, burada buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiği, tek başına veya bir veya birkaç diğer terapötik ile kombinasyon halinde uygulanır. Diğer bir düzenlemede ek terapötik ajan, anti-kanser ajan, antifungal ajan, kardiyovasküler ajan, anti-inflamatuvar ajan, kemoterapötik ajan, anti-anjiyogenez ajanı, sitotoksik ajan, anti-proliferasyon ajanı, metabolik hastalık ajanı, oftalmolojik hastalık ajanı, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı ajanı, ürolojik hastalık ajanı veya gastrointestinal hastalık ajanıdır.

Mevcut buluşun bir başka amacı, burada açıklanan bir bileşiğin (örneğin buradaki formüllerden herhangi birinin), metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalığın tedavisinde kullanılmaya yönelik bir ilacın üretiminde kullanımıdır. Mevcut buluşun başka bir amacı, burada açıklanan bir bileşiğin (örneğin buradaki formüllerden herhangi

birinin), metalloenzim aracılı bir bozukluk veya hastalığın tedavisinde kullanılmasıdır. Mevcut buluşun başka bir amacı, burada açıklanan bir bileşiğin (örneğin buradaki formüllerden herhangi birinin), tarım veya tarımsal ortamlarda metalloenzim aracılı bir bozukluğun veya hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde kullanılmaya yönelik 5 tarımsal bir bileşimin üretiminde kullanımıdır.

Farmasötik Bileşimler

10 Bir açıda tarifname, buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşimi sağlar.

15 Bir başka düzenlemede tarifname, ayrıca ek bir terapötik ajan içeren farmasötik bir bileşimi sağlar. Diğer bir düzenlemede ek terapötik ajan, anti-kanser ajan, antifungal ajan, kardiyovasküler ajan, anti-inflamatuar ajan, kemoterapötik ajan, anti-anjiyogenez ajanı, sitotoksik ajan, anti-proliferasyon ajanı, metabolik hastalık ajanı, oftalmolojik hastalık ajanı, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı ajanı, ürolojik hastalık ajanı veya gastrointestinal hastalık ajanıdır.

20 Bir açıda tarifname, kanser, katı tümör, kardiyovasküler hastalık, inflammatuar hastalık, enfeksiyöz hastalık da dahil metalloenzim aracılı bir hastalık veya bozukluktan şikayet eden veya bunlara yatkın olan bir özneye bileşiğin uygulanmasına yönelik talimatlar ile birlikte birim dozaj formunda buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bileşiğinin etkili bir miktarını içeren bir kiti sağlar. Diğer düzenlemelerde 25 hastalık, bozukluk veya semptomu, metabolik hastalık, oftalmolojik hastalık, merkezi sinir sistemi (CNS) hastalığı, ürolojik hastalık veya gastrointestinal hastalıktır.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar” veya “farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı” terimi, burada açıklanan bileşikler üzerinde bulunan belirli sübstitüentlere bağlı 30 olarak nispeten toksik olmayan asitler veya bazlar ile hazırlanan aktif bileşiklerin tuzlarını içerir. Mevcut buluş bileşikleri, nispeten asidik fonksiyonlar içerdiğinde ilave baz tuzları, bu tür bileşiklerin nötral formlarının saf olarak veya uygun atıl bir solvent içinde istenen bazın yeterli miktarı ile temas ettirilmesi yoluyla elde edilebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir ilave baz tuzlarının örnekleri, sodyum, potasyum, 35 kalsiyum, amonyum, organik amino veya magnezyum tuzu veya benzer bir tuzu içerir.

Mevcut buluş bileşiklerinin nispeten bazik fonksiyonlar içermesi durumunda ilave asit tuzları, bu tür bileşiklerin nötral formunun, saf olarak veya uygun atıl bir solvent içinde istenen asidin yeterli miktarı ile temas ettirilmesi yoluyla elde edilebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir ilave asit tuzlarının örnekleri, hidroklorik, hidrobromik, nitrik, karbonik, monohidrojenkarbonik, fosforik, monohidrojenfosforik, dihidrojenfosforik, sülfürik, monohidrojen sülfürik, hidroiyodik veya fosfor asitleri ve benzerleri gibi inorganik asitlerden derive edilenleri ve asetik, propiyonik, izobütirik, maleik, malonik, benzoik, süksinik, suberik, fumarik, laktik, mandelik, ftalik, benzensülfonik, p-tolilsülfonik, sitrik, tartarik, metansülfonik ve benzeri gibi nispeten toksik olmayan organik asitlerden derive edilen tuzları içerir. Ayrıca arjinat ve benzeri gibi amino asitlerin tuzları ve glukuronik veya galakturonik asitler ve benzerleri gibi organik asitlerin tuzları dahil edilir (bakınız örneğin Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Mevcut buluşun belirli spesifik bileşikleri, bileşiklerin ilave baz veya asit tuzlarına dönüştürülmesine izin veren bazik veya asidik fonksiyonlar içerir. Teknikte uzman kişilerce bilinen farmasötik olarak kabul edilebilir diğer taşıyıcılar, mevcut buluş için uygundur.

Bileşiklerin nötral formları, tuzun bir baz veya asit ile temas ettirilmesi ve ana bileşiğin klasik şekilde izole edilmesi yoluyla rejenere edilebilir. Bileşiğin ana formu, polar solventlerde çözünürlük gibi belirli fiziksel özellikler bakımından çeşitli tuz formlarından farklılık gösterir ancak tuzlar, mevcut buluş amaçlarına yönelik bileşiğin ana formuna eşdeğerdir.

Tuz formlarına ek olarak mevcut buluş, ön ilaç formundaki bileşikleri sağlar. Burada açıklanan bileşiklerin ön ilaçları, mevcut buluş bileşiklerini sağlamak üzere fizyolojik koşullar altında kolaylıkla kimyasal değişikliklere uğrayan bileşiklerdir. Ayrıca ön ilaçlar, ex vivo ortamda kimyasal veya biyokimyasal yöntemler ile mevcut buluşun bileşiklerine dönüştürülebilir. Örneğin ön ilaçlar, uygun bir enzim veya kimyasal reaktif içeren transdermal yama rezervuarına yerleştirildiğinde mevcut buluşun bileşiklerine yavaşça dönüştürülebilir.

Mevcut buluşun belirli bileşikleri, çözünmemiş formlarda ve hidrate formlar da dahil çözünmüş formlarda bulunabilir. Genelde çözünmüş formlar, çözünmemiş formlara eşdeğerdir ve mevcut buluş kapsamında yer alır. Mevcut buluşun belirli bileşikleri, birçok kristalin veya amorf formda bulunabilir. Genelde tüm fiziksel formlar, mevcut

buluş tarafından öngörülen kullanımlar için eşdeğerdir ve mevcut buluş kapsamında yer alır.

5 Tarifname aynı zamanda, etkili bir miktarda burada açıklanan bir bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşimi sağlar. Bir düzenlemede bileşik özneye farmasötik olarak kabul edilebilir bir formülasyon örneğin, farmasötik olarak kabul edilebilir formülasyon özneye uygulandıktan sonra en az 12 saat, 24 saat, 26 saat, 48 saat, bir hafta, iki hafta, üç hafta veya dört hafta boyunca bileşiğin özneye sürekli salımını sağlayan farmasötik olarak kabul edilebilir bir formülasyon kullanılarak uygulanır.

15 Bu tarifnamenin farmasötik bileşimlerindeki aktif bileşenlerin gerçek dozaj seviyeleri ve uygulanma süresi, hasta için toksik (veya kabul edilemez derecede toksik) olmamak üzere belirli bir hasta, bileşim ve uygulama yolu için istenen terapötik yanıtın sağlanmasında etkili olan aktif bileşen miktarını elde etmek üzere değiştirilebilir.

20 Kullanımda mevcut buluşa göre en az bir bileşik, ihtiyacı olan bir özneye farmasötik olarak etkili bir miktarda, farmasötik bir taşıyıcı içinde intravenöz, intramusküler, subkütanöz veya intraserebroventriküler enjeksiyon ile veya oral uygulama veya topikal uygulama ile uygulanır. Mevcut buluş ile uyumlu olarak buluşun bir bileşiği, tek başına veya farklı ikinci bir terapötik ile birlikte uygulanabilir. "İle birlikte" ifadesi ile hep birlikte, büyük ölçüde eş zamanlı olarak veya sıralı olarak ifade edilir. Bir düzenlemede buluşun bir bileşiği akut olarak uygulanır. Buluşun bileşiği bu nedenle yaklaşık 1 gün ile yaklaşık 1 hafta gibi kısa bir tedavi sürecinde uygulanabilir. Bir başka düzenlemede buluş

25 bileşiği, kronik bozuklukları iyileştirmek üzere tedavi edilen duruma bağlı olarak örneğin yaklaşık bir hafta ile birkaç ay gibi daha uzun bir periyotta uygulanabilir.

30 Burada kullanıldığı üzere "farmasötik olarak etkili miktar" ile sağlam tıbbi muhakeme kapsamında buluş bileşiğinin, tedavi edilecek durumu büyük ölçüde pozitif olarak modifiye edecek kadar yüksek ancak ciddi yan etkileri (makul bir yarar/risk oranında) önleyecek kadar düşük olan bir miktarı ifade edilir. Buluşun bir bileşiğinin farmasötik olarak etkili bir miktarı, elde edilecek özel hedef, tedavi edilen hastanın yaşı ve fiziksel durumu, altta yatan hastalığın şiddeti, tedavi süresi, eşlik eden terapinin yapısı ve kullanılan spesifik bileşik ile değişecektir. Örneğin bir çocuk veya yeni doğana

35 uygulanan buluşun bir bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarı, sağlam tıbbi

muhakeme ile orantılı olarak azalacaktır. Buluş bileşiğinin etkili miktarı bu şekilde, istenen etkiyi sağlayacak minimum miktar olacaktır.

Mevcut buluşun karar verilen pratik bir avantajı, bileşiğin örneğin intravenöz, intramüsküler, subkütanöz, oral veya intra-serebroventriküler enjeksiyon yolları ile veya kremlerde veya jellerde olduğu gibi topikal uygulama ile uygun şekilde uygulanabilmesidir. Uygulama yoluna bağlı olarak buluş bileşiğini içeren aktif bileşenlerin, bileşiği enzimler, asitler ve bileşiği inaktive edebilen diğer doğal koşulların etkisinden korumak amacıyla bir materyal içinde kaplanması gerekebilir. Buluş bileşiğinin, parenteral uygulama dışındaki bir yol ile uygulanması amacıyla bileşik, inaktivasyonu önlemek amacıyla bir materyal ile kaplanabilir veya bu materyal ile birlikte uygulanabilir.

Bileşik, parenteral veya intraperitoneal olarak uygulanabilir. Aynı zamanda örneğin gliserol, sıvı polietilen glikoller ve karışımları içinde ve yağlar içinde dispersiyonlar hazırlanabilir.

Farmasötik taşıyıcılar olarak görev yapabilen maddelerin bazı örnekleri, laktoz, glukoz ve sükroz gibi şekerler; mısır nişastası ve patates nişastası gibi nişastalar; sodyum karboksimetilselüloz, etilselüloz ve selüloz asetatlar gibi selüloz ve deriveleri; toz kitre; malt; jelatin; talk; stearik asitler; magnezyum stearat; kalsiyum sülfat; yerfıstığı yağı, pamuk yağı, susam yağı, zeytinyağı, mısır yağı ve teobroma yağı gibi bitkisel yağlar; propilen glikol, gliserin, sorbitol, mannitol ve polietilen glikol gibi polioller; agar; aljinik asitler; pirojensiz su; izotonik salin ve fosfat tamponu solüsyonu; yağsız süt tozu ve örneğin C Vitamini, östrojen ve ekinezya gibi farmasötik formülasyonlarda kullanılan toksik olmayan uygun maddelerdir. Aynı zamanda sodyum lauril sülfat gibi sulandırma ajanları ve renklendirme ajanları, aroma verme ajanları, yağlayıcılar, ekspiyanlar, tabletleme ajanları, stabilizatörler, anti-oksidanlar ve koruyucular bulunabilir. Ayrıca örneğin kremafor ve beta-siklodekstrinler gibi çözündürme ajanları buradaki farmasötik bileşimlerde kullanılabilir.

Halihazırda açıklanan konunun aktif bileşiklerini (veya ön ilaçlarını) içeren farmasötik bileşimler, klasik karıştırma, çözündürme, granüle etme, draje yapıcı levigasyon, emülsifiye etme, kapsülleme, hapsetme veya liyofilizasyon prosesleri aracılığıyla üretilir. Bileşimler, aktif bileşiklerin, farmasötik olarak kullanılabilen preparatlar

halinde işlenmesini kolaylaştıran bir veya birkaç fizyolojik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, seyreltici, ekspiyan veya yardımcı madde kullanılarak klasik şekilde formüle edilebilir.

5 Halihazırda açıklanan konunun farmasötik bileşimleri, örneğin topikal, oküler, orak, bukkal, sistemik, nazal, enjeksiyon, transdermal, rektal, vajinal ve benzeri de dahil esas olarak herhangi bir uygulama yoluna uygun bir formda veya inhalasyon veya insuflasyon ile uygulamaya uygun bir formda olabilir.

10 Topikal uygulamaya yönelik olarak aktif bileşik(ler) veya ön ilaç(lar), solüsyonlar, jeller, merhemler, kremler, süspansiyonlar ve benzerleri şekilde formüle edilebilir.

15 Sistemik formülasyonlar, örneğin subkütanöz, intravenöz, intramüsküler, intratekal veya intraperitoneal enjeksiyon olmak üzere enjeksiyon yoluyla uygulanmak üzere tasarlananları ve transdermal, transmukozal, oral veya pulmoner uygulama için tasarlananları içerir.

20 Faydalı enjekte edilebilir preparatlar, aktif bileşiğin(bileşiklerin) aköz veya yağlı araçlar içindeki steril süspansiyonları, solüsyonları veya emülsiyonlarını içerir. Bileşimler aynı zamanda, süspanse etme, stabilize etme ve/veya dağıtma ajanı gibi formüle etme ajanlarını içerebilir. Enjeksiyona yönelik formülasyonlar, birim dozaj formunda (örneğin ampuller içinde veya çoklu doz kaplarında) sunulabilir ve eklenmiş koruyucular içerebilir.

25 Alternatif olarak enjekte edilebilir formülasyon, kullanımdan önce bunlarla sınırlı olmamak üzere steril pirojensiz su, tampon, dekstroze solüsyonu ve benzeri de dahil uygun bir araç ile sulandırılmaya yönelik toz formunda sağlanabilir. Bu amaçla aktif bileşik(ler), liyofilizasyon gibi teknikte bilinen herhangi bir teknik ile kurutulabilir ve kullanılmadan önce sulandırılabilir.

30 Transmukozal uygulamaya yönelik olarak nüfuz edilecek bariyere uygun olan penetranlar formülasyonda kullanılır. Bu tür penetranlar teknikte bilinir.

35 Oral uygulamaya yönelik olarak farmasötik bileşimler örneğin, bağlama ajanları (örneğin önceden jelatineştirilmiş mısır nişastası, polivinilpirolidon veya hidroksiopropil metilselüloz); dolgu maddeleri (örneğin laktoz, mikrokristalin selüloz veya kalsiyum

hidrojen fosfat); yağlayıcılar (örneğin magnezyum stearat, talk veya silika); dağıtıcılar (örneğin patates nişastası veya sodyum nişasta glikolat) veya sulandırma ajanları (örneğin sodyum lauril sülfat) gibi farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanlar ile klasik yöntemler aracılığıyla hazırlanan pastiller, tabletler veya kapsüller formunda
5 olabilir. Tabletler, teknikte iyi bilinen yöntemler aracılığıyla örneğin şekerler veya enterik kaplamalar ile kaplanabilir. Oral uygulamaya yönelik sıvı preparatlar örneğin eliksirler, solüsyonlar, şuruplar veya süspansiyonlar formunda olabilir veya bunlar, kullanımdan önce su veya uygun diğer bir araç ile sulandırılmaya yönelik kuru ürün olarak sunulabilir. Bu tür sıvı preparatlar, süspansiyon etme ajanları (örneğin sorbitol şurubu,
10 selüloz deriveleri veya hidrojene yenebilir yağ); emülsifiye etme ajanları (örneğin lesitin veya akasya); aköz olmayan araçlar (örneğin badem yağı, yağlı esterler, etil alkol veya fraksiyone bitkisel yağlar) ve koruyucular (örneğin metil veya propil p-hidroksibenzoatlar veya sorbik asit) gibi farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddeleri ile klasik yöntemler aracılığıyla hazırlanabilir. Preparatlar aynı zamanda
15 uygun olduğunda tampon tuzları, koruyucular, aroma verme, renklendirme ve tatlandırma ajanları içerebilir.

Oral uygulamaya yönelik preparatlar, iyi bilindiği üzere aktif bileşiğin veya ön ilacın kontrollü salımını vermek üzere uygun şekilde formüle edilebilir.

20

Bukkal uygulamaya yönelik olarak bileşimler, klasik şekilde formüle edilen tabletler veya pastiller formunda olabilir.

Rektal ve vajinal uygulama yollarına yönelik olarak aktif bileşik(ler), solüsyonlar
25 (retansiyon lavmanı için), fitiller veya kakao yağı veya diğer gliseridler gibi klasik fitil bazları içeren merhemler şeklinde formüle edilebilir.

Nazal uygulamaya veya inhalasyon veya insuflasyon ile uygulamaya yönelik olarak aktif bileşik(ler) veya ön ilaç(lar), uygun itici bir gaz örneğin diklorodiflorometan, trikloroflorometan, diklorotetrafloroetan, florokarbonlar, karbon dioksit veya uygun
30 başka bir gaz kullanılarak bir nebülizör veya basınçlı paketlerden aerosol sprey formunda uygun şekilde dağıtılabilir. Basınçlı aerosol durumunda dozaj birimi, ölçülü bir miktarı uygulamak üzere bir valfin sağlanması yoluyla belirlenebilir. Bir inhalasyon cihazında veya insuflatörde kullanılmaya yönelik olarak bileşik ve laktoz veya nişasta

gibi uygun bir toz bazının toz karışımını içeren kapsüller ve kartuşlar (örneğin jelatinden oluşan kapsüller ve kartuşlar) formüle edilebilir.

5 Ticari olarak temin edilebilen nazal sprey cihazları kullanılarak nazal uygulamaya uygun aköz bir süspansiyon formülasyonunun spesifik bir örneği aşağıdaki bileşenleri içerir: aktif bileşik veya ön ilaç (0.5-20 mg/ml); benzalkonyum klorid (0.1-0.2 mg/mL); polisorbat 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml); karboksimetilselüloz sodyum veya mikrokristalin selüloz (1-15 mg/ml); feniletanol (1-4 mg/ml) ve dekstroz (20-50 mg/ml). Nihai süspansiyonun pH değeri, yaklaşık pH5 ila pH7 aralığında olacak şekilde
10 ayarlanabilir, yaklaşık pH 5.5'lik bir pH değeri tipiktir.

Oküler uygulamaya yönelik olarak aktif bileşik(ler) veya ön ilaç(lar), göze uygulanmaya uygun solüsyon, emülsiyon, süspansiyon ve benzeri şekilde formüle edilebilir. Bileşiklerin göze uygulanmasına uygun çeşitli araçlar teknikte bilinir. Sınırlayıcı
15 olmayan spesifik örnekler, her birinin buraya tamamıyla referans olarak eklendiği U.S. Patent No. 6,261,547; U.S. Patent No. 6,197,934; U.S. Patent No. 6,056,950; U.S. Patent No. 5,800,807; U.S. Patent No. 5,776,445; U.S. Patent No. 5,698,219; U.S. Patent No. 5,521,222; U.S. Patent No. 5,403,841; U.S. Patent No. 5,077,033; U.S. Patent No. 4,882,150 ve U.S. Patent No. 4,738,851'de açıklanır.

20 Uzun uygulama için aktif bileşik(ler) veya ön ilaç(lar), implantasyon veya intramüsküler enjeksiyon ile uygulamaya yönelik depo preparat olarak formüle edilebilir. Aktif bileşen, uygun polimerik veya hidrofobik materyaller (örneğin kabul edilebilir bir yağ içinde emülsiyon olarak) veya iyon değiştirme reçineleri ile veya eser miktarda çözünür
25 deriveler, örneğin eser miktarda çözünür tuz olarak formüle edilebilir. Alternatif olarak perkütanöz absorpsiyon için aktif bileşiği(bileşikleri) yavaşça salan yapışkan disk veya yama olarak üretilen transdermal uygulama sistemleri kullanılabilir. Bu amaçla permeasyon hızlandırıcılar, aktif bileşiğin(bileşiklerin) transdermal penetrasyonunu kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilir. Uygun transdermal yamalar örneğin her birinin
30 buraya tümüyle referans olarak eklendiği U.S. Patent No. 5,407,713; U.S. Patent No. 5,352,456; U.S. Patent No. 5,332,213; U.S. Patent No. 5,336,168; U.S. Patent No. 5,290,561; U.S. Patent No. 5,254,346; U.S. Patent No. 5,164,189; U.S. Patent No. 5,163,899; U.S. Patent No. 5,088,977; U.S. Patent No. 5,087,240; U.S. Patent No. 5,008,110 ve U.S. Patent No. 4,921,475'te açıklanır.

Alternatif olarak diğer farmasötik uygulama sistemleri kullanılabilir. Lipozomlar ve emülsiyonlar, aktif bileşiği(bileşikler) veya ön ilacı(ilaçları) uygulamak üzere kullanılabilen uygulama araçlarının iyi bilinen örnekleridir. Dimetilsülfoksit (DMSO) gibi belirli organik solventler de kullanılabilir.

5

Farmasötik bileşimler istenmesi halinde, aktif bileşiği(bileşikler) içeren bir veya birkaç birim dozaj formunu içerebilen bir paket veya dağıtıcı cihaz içinde sunulabilir. Bu paket örneğin blister paket gibi metal veya plastik folyo içerebilir. Paket veya dağıtıcı cihazda, uygulamaya yönelik talimatlar bulunabilir.

10

Halihazırda açıklanan konunun aktif bileşiği(bileşikler) veya ön ilacı(ilaçları) veya bileşimleri genellikle, hedeflenen sonucun elde edilmesinde etkili bir miktarda, örneğin tedavi edilen belirli bir hastalığı tedavi etmede veya önlemede etkili bir miktarda kullanılacaktır. Bileşik(ler), terapötik fayda elde etmek üzere terapötik olarak veya profilaktik fayda elde etmek üzere profilaktik olarak uygulanabilir. Terapötik fayda ile tedavi edilen altta yatan bozukluğun eradikasyonu veya iyileştirilmesi ve/veya altta yatan bozukluk ile ilişkili semptomlardan bir veya birkaçının eradikasyonu veya iyileştirilmesi ifade edilir, böylece hasta, his veya durumda bir iyileşme bildirmekle beraber hasta halen, altta yatan bozukluktan şikayet edebilir. Örneğin bir bileşiğin, alerjiden şikayet eden bir hastaya uygulanması, sadece altta yatan alerjik yanıtın eradike edilmesi veya iyileştirilmesi durumunda değil aynı zamanda hastanın, alerjene maruziyet sonrasında alerji ile ilişkili semptomların şiddetinde veya süresinde bir azalmayı bildirmesi durumunda da terapötik fayda sağlar. Bir başka örnek olarak astım bağlamında terapötik fayda, astım atağının başlamasını takiben solunumda düzelmeyi veya astım epizotlarının frekansında veya şiddetinde azalmayı içerir. Terapötik fayda aynı zamanda, düzelmenin gerçekleştirilmesine bağlı olmaksızın hastalığın ilerlemesinin durdurulmasını veya yavaşlatılmasını içerir.

20

25

30

35

Profilaktik uygulamaya yönelik olarak bileşik, önceden açıklanan hastalıkların birini geliştirme riski taşıyan bir hastaya uygulanabilir. Bir hastalık geliştirme riski taşıyan bir hasta, uygun tıp mesleği veya grubu ile tanımlandığı üzere hastayı belirtilen risk altındaki hastalar grubuna koyan karakteristiklere sahip bir hasta olabilir. Risk altındaki hasta aynı zamanda, yaygın veya rutin olarak, tarifnameye göre bir metalloenzim inhibitörünün uygulanması ile tedavi edilebilen altta yatan hastalık gelişiminin görülebileceği bir ortamda olan hasta olabilir. Diğer bir deyişle risk altındaki hasta,

durumlara neden olan hastalığa veya rahatsızlığa yaygın veya rutin olarak maruz kalan veya sınırlı bir süre akut olarak maruz kalabilen hastadır. Alternatif olarak profilaktik uygulama, altta yatan hastalığın teşhis edildiği bir hastada semptomların başlamasını önlemek üzere uygulanabilir.

5

Uygulanan bileşik miktarı, örneğin tedavi edilen belirli endikasyon, uygulama yolu, istenen faydanın profilaktik veya terapötik olup olmaması, tedavi edilen endikasyonun şiddeti ve hastanın yaşı ve kilosu, belirli aktif bileşiğin biyoyararlanımı ve benzeri de dahil birçok faktöre bağlı olacaktır. Etkili dozaj tayini, teknikte uzman kişilerin bilgisi dahilindedir.

10

Etkili dozajlar, başlangıçta *in vitro* analizlerden tahmin edilebilir. Örneğin hayvanlarda kullanıma yönelik başlangıç dozajı, *in vitro* fungal MIC veya MFC ve Örnekler bölümünde açıklanan diğer *in vitro* analizler gibi *in vitro* analizde ölçüldüğü üzere aktif bileşiğin belirli bileşiğin IC50 değerinde veya üzerinde olan dolaşım kan veya serum konsantrasyonunu sağlamak üzere formüle edilebilir. Bu tür dolaşım kan veya serum konsantrasyonlarını elde etmek üzere belirli bileşiğin biyoyararlanımının hesaba katıldığı dozaj hesaplaması, uzman kişilerin bilgisi dahilindedir. Kılavuz için bakınız buraya referans olarak eklenen Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press ve burada alıntı yapılan referanslar.

15

20

Başlangıç dozajları aynı zamanda hayvan modelleri gibi *in vivo* verilerden tahmin edilebilir. Bileşiklerin yukarıda açıklanan çeşitli hastalıkları tedavi etme veya önleme etkinliğinin test edilmesinde faydalı hayvan modelleri teknikte iyi bilinir.

25

Dozaj miktarları tipik olarak, yaklaşık 0.0001 veya 0.001 veya 0.01 mg/kg/gün ile yaklaşık 100 mg/kg/gün aralığında olacaktır, ancak diğer faktörler arasından bileşiğin aktivitesi, biyoyararlanımı, uygulama modu ve yukarıda açıklanan çeşitli faktörlere bağlı olarak daha yüksek veya daha düşük olabilir. Dozaj miktarı ve aralığı, bileşiğin(bileşiklerin) terapötik veya profilaktik etkiyi muhafaza etmeye yeterli olan plazma seviyelerini sağlamak üzere ayrı olarak ayarlanabilir. Lokal topikal uygulama gibi lokal uygulama veya selektif alım durumlarında aktif bileşiğin(bileşiklerin) etkili lokal konsantrasyonu, plazma konsantrasyonu ile ilgili olmayabilir. Uzman kişiler, gereksiz deney yapmaksızın etkili lokal dozajları optimize edebilecektir.

30

35

Bileşik(ler), diğerleri arasından tedavi edilen endikasyona ve uzman doktorun kararına bağlı olarak günde bir kez, günde birkaç veya birçok kez veya günde çok kez uygulanabilir.

- 5 Tercihen bileşik(ler), büyük bir toksisiteye neden olmadan terapötik veya profilaktik fayda sağlayacaktır. Bileşiğin(bileşiklerin) toksisitesi, standart farmasötik prosedürler kullanılarak belirlenebilir. Toksik ve terapötik (veya profilaktik) etki arasındaki doz oranı, terapötik indekstir. Yüksek terapötik indeksler sergileyen bileşik(ler) tercih edilir.
- 10 Buradaki bir değişkenin herhangi bir tanımındaki kimyasal grupların listesine ait açıklama, bu değişkenin, herhangi bir tek grup veya listelenen grupların kombinasyonu olarak tanımlarını içerir. Buradaki bir değişkene yönelik bir düzenlemenin açıklaması, bu düzenlemeyi herhangi bir tek düzenleme olarak veya diğer her türlü düzenleme veya kısımları ile kombinasyon halinde içerir. Buradaki bir düzenlemenin açıklaması,
- 15 bu düzenlemeyi herhangi bir tek düzenleme olarak veya diğer her türlü düzenleme veya kısımları ile kombinasyon halinde içerir.

Tarım uygulamaları

- 20 Buradaki bileşikler ve bileşimler, bir bitki üzerindeki bir mikroorganizmadaki metalloenzim aktivitesinin modüle edilmesine ilişkin olarak buradaki bir bileşiğin bitki (örneğin tohum, fide, çim, ot, tahıl) ile temas ettirilmesini içeren yöntemlerde kullanılabilir. Buradaki bileşikler ve bileşimler, bileşik veya bileşimin söz konusu bitkiye, tarlaya veya diğer bir tarım alanına uygulanması (örneğin temas ettirilmesi,
- 25 uygulanması, püskürtülmesi, atomize edilmesi, tozlanması ve benzeri) yoluyla bir bitki, tarla veya başka bir tarım alanını tedavi etmek üzere (örneğin herbisitler, pestisitler, büyüme düzenleyiciler ve benzeri olarak) kullanılabilir. Uygulama, çıkış öncesi veya sonrası olabilir. Uygulama, tedavi veya önleyici rejim olabilir.
- 30 Bir aç, bir bitki içindeki veya üzerindeki fungal bir hastalığın veya bozukluğun tedavi edilmesine veya önlenmesine ilişkin olarak buradaki formüllerden herhangi birinin bir bileşiğinin bitki ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemdir. Bir başka aç, bir bitki içindeki veya üzerindeki mantar büyümesinin tedavi edilmesine veya önlenmesine ilişkin olarak buradaki formüllerden herhangi birinin bir bileşiğinin bitki ile temas
- 35 ettirilmesini içeren yöntemdir. Başka bir aç, bir bitki içindeki veya üzerindeki

mikroorganizmaların inhibe edilmesine ilişkin olarak buradaki formüllerden herhangi birinin bir bileşiğinin bitki ile temas ettirilmesini içeren bir yöntemdir.

Buradaki bileşikler içeren bileşimler örneğin direkt olarak püskürtülebilen aköz solüsyonlar, tozlar, süspansiyonlar, aynı zamanda yüksek oranda konsantre aköz yağlı veya diğer süspansiyonlar veya dispersiyonlar, emülsiyonlar, yağ dispersiyonları, macunlar, tozlar, yayılmaya yönelik materyaller veya granüller formunda püskürtme, atomize etme, tozlama, yayma veya dökme yoluyla kullanılabilir.

10 Aköz kullanım formları, su eklenmesi ile emülsiyon konsantreleri, süspansiyonlar, macunlar, sulandırılabilir tozlar veya suda dağılabilir granüllerden hazırlanabilir. Emülsiyonlar, macunlar veya yağ dispersiyonlarını hazırlamak amacıyla maddeler, olduğu gibi veya yağ veya solvent içinde çözülmüş olarak, sulandırma ajanı, yapıştırıcı, dağıtıcı veya emülgatör aracılığıyla su içinde homojenize edilebilir. Ancak aktif madde, 15 sulandırma ajanı, yapıştırıcı, dağıtıcı veya emülgatörden ve uygun olması halinde solvent veya yağdan oluşan konsantrelerin hazırlanması da mümkündür ve bu konsantreler, su ile dilüzyona uygundur.

Granüller, örneğin kaplı granüller, emprenye granüller ve homojen granüller, aktif 20 bileşenlerin (örneğin buradaki bileşikler) katı taşıyıcılara bağlanması yoluyla hazırlanabilir. Katı taşıyıcılar, mineral topraklar örneğin silikalar, silika jeller, silikatlar, talk, kaolin, kireç taşı, kireç, tebeşir, balçık, lös, kil, dolomit, diatomlu toprak, kalsiyum sülfat, magnezyum sülfat, magnezyum oksit, öğütülmüş sentetik materyal, gübreler örneğin amonyum sülfat, amonyum fosfat, amonyum nitrat, üreler ve bitkisel kökenli 25 ürünler örneğin tahıl unu, ağaç kabuğu unu, odun unu ve fındık kabuğu unu, selüloz tozlar veya diğer katı taşıyıcılardır.

Buradaki bileşikler, bitkilere, tarlalar veya diğer tarım alanlarına uygulama için uygun olan klasik tabletler, kapsüller, katılar, sıvılar, emülsiyonlar, sulu karışımlar, yağlar, ince 30 granüller veya tozlar olarak formüle edilebilir. Tercih edilen düzenlemelerde preparat, bir taşıyıcı veya seyreltici içinde %1 ile 95 arasında (örneğin, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, %25, %75, %80, %90, %95) buradaki bileşiği içerir. Burada açıklanan bileşimler, burada açıklanan formüllerin bileşiklerini ve varsa ek tarımsal ajanları, metalloenzim aracılı tarımsal bir hastalık veya bozukluğun kontrol edilmesinde (örneğin modüle 35 edilmesi, inhibe edilmesi) etkili miktarlarda içerir.

Bir yaklaşımda buradaki bir bileşik, kapsüllenmiş formülasyon (sıvı veya toz) içinde sağlanır. Kapsül materyallerinin içinde kullanılmaya uygun spesifik materyaller, bunlarla sınırlı olmamak üzere gözenekli parçacıklar veya substratlar örneğin silika, perlit, talk, kil, pirofilit, diyatumlu toprak, jelatin ve jeller, polimerler (örneğin poliüre, poliüretan, poliamid, poliester ve benzerleri), polimerik partiküller veya selülozu içerir. Bunlar 5 örneğin, burada belirtilen bileşiği duvarlar, bileşiği borunun açıklığından dışarı salan kapiler boru, farklı şekillerdeki polimerik bloklar, örneğin bileşiği membran matriksinden dışarı salan şeritler, bloklar, tabletler, diskler, bileşiği, geçirgen olmayan bir kap içinde tutan ve bunu ölçülmüş geçirgen bir membran aracılığıyla salan membran sistemleri ve 10 yukarıdakilerin kombinasyonları aracılığıyla salan içi boş lifler, içi boş borular veya tüpleri içerir. Bu tür dağıtma bileşimlerinin örnekleri, polimer laminatlar, polivinil klorid pelletleri ve mikrokapsüllerdir.

Kapsülleme prosesleri tipik olarak kimyasal veya mekanik olarak sınıflandırılır. 15 Kapsüllemeye yönelik kimyasal proseslerin örnekleri bunlarla sınırlı olmamak üzere kompleks koaservasyon, polimer-polimer uyumsuzluğu, sıvı ortamda yüzeysel polimerizasyon, *in situ* polimerizasyon, sıvı içi kurutma, sıvı ortamlarda termal ve iyonik jelasyon, sıvı ortamlarda desolvasyon, nişasta bazlı kimya prosesleri, siklodekstrinler içinde hapsetme ve lipozomların oluşumunu içerir. Kapsüllemeye yönelik mekanik 20 proseslerin örnekleri bunlarla sınırlı olmamak üzere, püskürtmeli kurutma, püskürtmeli dondurma, akışkan yatak, elektrostatik biriktirme, santrifüj ekstrüzyon, dönen disk veya rotasyonel süspansiyon ayırma, halkasal-jet kapsülleme, sıvı-gaz veya katı-gaz ara yüzeyinde polimerizasyon, solvent ile buharlaştırma, basınçlı ekstrüzyon veya solvent ekstraksiyon banyosuna püskürtmeyi içerir.

25 Mikrokapsüller aynı zamanda buradaki aktif bileşiğin uzun süreli salımına uygundur. Mikrokapsüller, bir kaplama veya dış katman ile çevrelenen bir çekirdek materyalini veya aktif bileşeni içeren küçük partiküllerdir. Mikrokapsül boyutu tipik olarak 1 ila 1000 mikron arasında değişir, 1 mikrondan küçük kapsüller, nanokapsüller olarak ve 1000 30 mikrondan büyük kapsüller makrokapsüller olarak sınıflandırılır. Çekirdek yükü tipik olarak ağırlıkça yüzde 0.1 ila 98 arasında değişir. Mikrokapsüller, çeşitli yapılara (sürekli çekirdek/dış katman, çok çekirdekli veya monolitik) sahip olabilir ve düzensiz veya geometrik şekillere sahiptir.

Bir başka yaklaşımda buradaki bileşik, yağ esaslı bir uygulama sisteminde sağlanır. Yağ salım substratları, bitkisel ve/veya mineral yağları içerir. Bir düzenlemede substrat aynı zamanda, bileşimi su içinde kolay dağılabilir hale getiren yüzey aktif bir ajanı içerir; bu tür ajanlar, sulandırma ajanları, emülsifiye etme ajanları, dağıtma ajanları ve benzerlerini içerir.

Buluşun bileşikleri aynı zamanda emülsiyonlar olarak sağlanabilir. Emülsiyon formülasyonları, yağ içinde su (w/o) veya su içinde yağ (o/w) olarak bulunabilir. Damlacık boyutu, nanometre skalasından (kolloidal dispersiyon) birkaç yüz mikrona kadar değişebilir. Çeşitli sürfaktanlar ve kıvamlaştırıcılar genellikle, damlacıkların boyutunu modifiye etmek, emülsiyonu stabilize etmek ve salımı modifiye etmek üzere formülasyona eklenir.

Alternatif olarak buluş bileşikleri aynı zamanda katı tablet içinde formüle edilebilir ve yağ, protein/karbohidrat materyali (tercihen bitkisel esaslı), tatlandırıcı ve metalloenzim aracılı tarımsal bir hastalık veya bozukluğun önlenmesinde veya tedavisinde faydalı aktif bileşen içerir (ve tercihen esas olarak bunlardan oluşur). Bir düzenlemede tarifname, katı tablet sağlar ve yağ, protein/karbohidrat materyali (tercihen bitkisel esaslı), tatlandırıcı ve metalloenzim aracılı tarımsal bir hastalık veya bozukluğun önlenmesinde veya tedavisinde faydalı aktif bileşen (örneğin buradaki bileşik veya kombinasyonları veya deriveleri) içerir (ve tercihen esas olarak bunlardan oluşur). Tabletler tipik olarak ağırlıkça yaklaşık %4-40 (örneğin, %5, %10, %20, %30, %40) yağ (örneğin bitki yağı, örneğin mısır, ayçiçek, yerfıstığı, zeytin, üzüm çekirdeği, çin, şalgam, soya fasulyesi, pamuk tohumu, ceviz, palm, hint, abdülleziz, fındık, avokado, susam, kroton, kakao, keten tohumu, kolza ve kanola yağları ve hidrojene deriveleri; petrolden derive edilmiş yağlar (örneğin parafinler ve petrol jelatini) ve su ile karışmayan diğer hidrokarbonlar (örneğin parafinler)) içerir. Tabletler ayrıca, ağırlıkça yaklaşık %5-40 (örneğin, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) bitkisel esaslı protein/karbohidrat materyali içerir. Bu materyal, karbohidrat kısmını (örneğin tahıl taneleri, örneğin buğday, çavdar, arpa, yulaf, mısır, pirinç, darı, sorgum, kuş yemi, kara buğday, alfalfa, mielga, mısır unu, soya fasulyesi unu, tahıl unu, buğday kepekleri, kepek, mısır gluten unu, alg unu, kurutulmuş maya, fasulye, pirinç) ve bir protein kısmını içerir.

İsteğe bağlı olarak çeşitli ekspiyanlar ve bağlayıcılar, aktif bileşenin uygulanmasına yardımcı olmak veya tablet için uygun yapıyı sağlamak amacıyla kullanılabilir. Tercih

edilen ekspiyanlar ve bağlayıcılar, anhidroz laktoz, mikrokristalin selüloz, mısır nişastası, magnezyum stearat, kalsiyum stearat, çinko stearat, soda karboksimetil selüloz, etil selüloz, hidroksipropil metil selüloz ve karışımlarını içerir.

- 5 Tarifname, tarımsal veya bitki hastalığının veya bozukluklarının tedavisine veya önlenmesine yönelik kitleri sağlar. Bir düzenlemede kit, bir bölge bitkisine uygulanmaya uygun bir formda buradaki bir bileşiğin etkili bir miktarını içeren bir bileşimi içerir. Bazı düzenlemelerde kit, buradaki formüllerden (örneğin formül (I) veya formül (II)) herhangi birinin bir bileşiğini içeren bir kabı içerir; bu tür kaplar, kutular, ampuller, şişeler, viyaller, 10 tüpler, poşetler, keseler, blister paketler veya teknikte bilinen uygun diğer kap formları olabilir. Bu tür kaplar, plastik, cam, lamine kağıt, metal folyo veya bileşiklerin tutulmasına uygun diğer materyallerden yapılabilir.

- İstenmesi halinde buluşun bileşiği(bileşikleri), bunun bir bitkiye, tarlaya veya diğer bir 15 tarım alanına uygulanmasına yönelik talimatlar ile birlikte sağlanır. bu talimatlar genellikle, bileşimin metalloenzim aracılı tarımsal bir hastalığın veya bozukluğun tedavisine veya önlenmesine yönelik kullanımı ile ilgili bilgileri içerecektir. Diğer düzenlemelerde talimatlar, aşağıdakilerden en az birini içerir: bileşiğin açıklaması; metalloenzim aracılı tarımsal bir hastalığın veya bozukluğun tedavisine veya 20 önlenmesine yönelik dozaj planı veya uygulama; önlemler; uyarılar; araştırma çalışmalarının açıklaması ve/veya referanslar. Talimatlar direkt olarak kabın (bulunduğunda) üzerine basılabilir veya kaba bir etiket olarak veya kap içinde veya kap ile birlikte tedarik edilen ayrı bir kağıt, broşür, kart veya dosya olarak uygulanabilir.

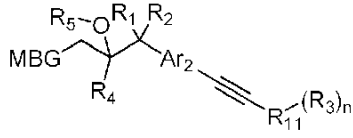
25 **Örnekler**

Mevcut buluş, sınırlayıcı olarak kabul edilmeyecek olan spesifik örnekler kullanılarak gösterilecektir.

30 **Genel Deney Prosedürleri**

Buradaki şemalarda yapılar içindeki değişkenlerin tanımları, burada açıklanan formüllerdeki ilgili pozisyonları ile orantılıdır.

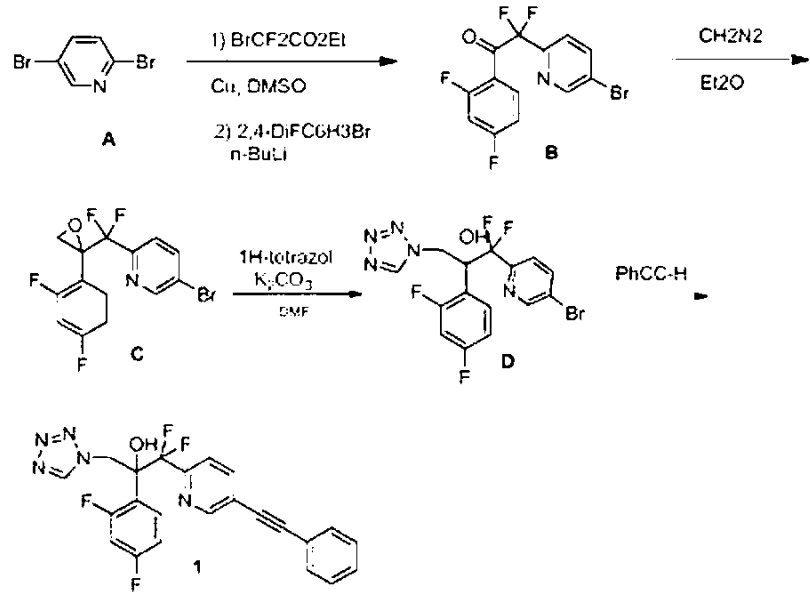
35 **Azollerin Sentezi**



(I)

Alkin hedeflerin (I) sentezleri, aşağıda gösterilen (Şema 1) örnek sentez kullanılarak gerçekleştirilebilir. Çok sayıda aren ve heterosikl (R_{11} = aril veya heteroaril), aril-
 5 bromidler başlangıç materyallerinden (örneğin, **1**) başlanarak hazırlanabilir. Bu örneğin amacına yönelik olarak R_4 , halojene benzen kısmıdır. Hedeflerin (I) örnek sentezi, 2,5-dibromo-piridinin, bakır-aktive etil α -bromo-asetat ile yoğuşturulması ile başlar, akabinde yeni üretilmekte olan etil ester ürünü, ketonu **B** sağlamak üzere lityumlu bromodiflorobenzen ile yoğuşturulur (Şema 1). Keton, **C**'yi elde etmek üzere
 10 diazometan epokside edilir. 1-tetrazol ürünü **D** (ve 2-tetrazol izomeri), epoksitin **C** potasyum karbonat varlığında tetrazol ile açılması yoluyla elde edilir. Elde edilen piridil-bromid **D**, bağlı ürünleri (örneğin **1**) vermek üzere fenil-asetilenler ile muamele edilir.

Şema 1



15

Düzenlemelerde buluş, burada açıklanan formüllerin ara ürün bileşiklerini ve bu tür bileşiklerin, buradaki formüllerin bileşiklerine dönüştürülmesine yönelik olarak buradaki bir bileşiğin, böylelikle buradaki formüllerden herhangi birinin bileşiğini veya bir ara ürün bileşiğini sağlamak amacıyla bir veya birkaç kimyasal dönüşümde (burada sağlananlar
 20 da dahil) bir veya birkaç reaktif ile reakte edilmesini içeren yöntemleri açıklar (örneğin Şema 1, A ila B; B ila D; C ila 1; ila D ila 1'de).

Burada açıklanan sentetik yöntemler aynı zamanda ayrıca, son olarak burada açıklanan formüllerin bileşiğinin sentezine olanak sağlamak amacıyla uygun koruma gruplarını eklemek veya uzaklaştırmak üzere herhangi bir şemada açıklanan adımların herhangi birinden önce veya sonra adımlar içerir. Burada açıklanan yöntemler, bir formülün bileşiklerinin bir başka formülün bileşiklerine dönüştürülmesini (örneğin Şema 1, A ile B; B ile D; C ile 1 veya D ile 1'de) öngörür. Dönüştürme prosesi, *in situ* olarak veya ara ürün bileşiklerinin izolasyonu ile gerçekleştirilebilen bir veya birkaç kimyasal dönüşüme refere eder. Bu dönüşümler, başlangıç bileşiklerinin veya ara ürünlerin, burada alıntı yapılan referanslar da dahil teknikte bilinen teknikler ve protokoller kullanılarak ek reaktifler ile reakte edilmesini içerir. Ara ürünler, saflaştırma yapılarak veya yapılmadan (örneğin filtrasyon, damıtma, süblimasyon, kristalizasyon, tritürasyon, katı faz ekstraksiyon ve kromatografi) kullanılabilir.

ÖRNEK 1

15

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (1)

DMSO (35 mL) içindeki bakır tozu (2.68 g, 42.2 mmol) süspansiyonuna, etil bromodifloroasetat (2.70 mL, 21.10 mmol) eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Akabinde 2,5-Dibromopiridin (2.50 g, 10.55 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında 15 saat karıştırma işlemine devam edilmiştir. Reaksiyon aköz NH₄Cl ile söndürülmüştür ve DCM (3 x 25 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su ile yıkanmıştır, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve EtOAc/hekzan kullanılarak kolon saflaştırması üzerine soluk sarı yağ olarak etil ester ara ürününü (2.40 g, 8.57 mmol, %81) sağlayan ham ürün karışımını elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.42-4.35 (m, 2 H), 1.39-1.31 (m, 3 H).

30

Dietil eter (10 mL) içindeki karıştırılmış 2,4-difloro-bromobenzen (1.65 g, 8.57 mmol) solüsyonuna, -70°C'de *n*-BuLi (3.70 mL, 8.57 mmol) eklenmiştir, akabinde 15 dakika sonra dietil eter (5 mL) içindeki ester (2.40 g, 8.57 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı -70°C'de 1 saat karıştırılmıştır ve oda sıcaklığına ısıtılmıştır, bu noktada 2 saat daha karıştırma işlemi yapılmıştır. Reaksiyon, aköz NH₄Cl solüsyonu ile

35

söndürülmüştür ve etil asetat (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su ile yıkanmıştır, tuzlu su ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, sarı sıvı olarak ketonu **B** (1.30 g, 3.73 mmol, %43) elde etmek üzere kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (s, 1 H), 8.08-8.04 (m, 2 H), 7.74-7.70 (m, 1 H), 7.05-6.95 (m, 1 H), 6.88-6.78 (m, 1 H). MS (ESI): 347, 349 [(M⁺+1)+2].

Dietil eter (300 mL) içindeki karıştırılmış keton **B** (1.30 g, 3.73 mmol) solüsyonuna, 0°C'de yeni hazırlanmış diazometan eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığına ilitilmiştir. Reaksiyon karışımı 2 saat karıştırılmıştır. Uçucu maddeler, elüent olarak EtOAc/hekzan kullanılarak kolon kromatografisi üzerine açık sarı katı olarak oksiranı **C** (800 mg, 2.20 mmol, %59) sağlayan ham ürün karışımını elde etmek üzere düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 2 H), 6.86-6.83 (m, 1 H), 6.77-6.74 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 2.98 (s, 1 H). MS (ESI): 362, 364 [(M⁺+1)+2].

DMF (15 mL) içindeki karıştırılmış epoksit **C** (5 g, 13.8 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında K₂CO₃ (1.9 g, 13.87 mmol), akabinde 1*H*-tetrazol (1.55 g, 20.72 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı 70°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, buz soğukluğunda su (50 mL) ile söndürülmüştür ve etil asetat (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır ve beyaz katı olarak 1-tetrazole ürününü **D** (2.7 g, 6.24 mmol, %45.3) elde etmek üzere %40 EtOAc/hekzan ile ayrıştırılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılan ham ürünü elde etmek üzere anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H).

Kütle: *m/z* 433.3 [M⁺+2]

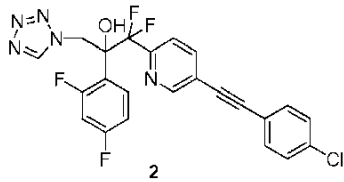
30

DMF (2 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **D** (100 mg, 0.23 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında fenil asetilen, akabinde TPP (6 mg, 0.023 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0.023 mmol), CuI (4 mg, 0.023 mmol) ve Et₃N (5 mL) eklenmiştir ve argon ile 30 dakikalık bir periyot boyunca arındırılmıştır ve karıştırma işlemi oda sıcaklığında 16 saat devam ettirilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit

35

pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Bu şekilde elde edilen kalıntı, su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve etil asetat (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (15 mL), tuzlu su (15 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyazımsı katı olarak **1**'i (30 mg, 0.06 mmol, %28) elde etmek üzere EtOAc/hekzan gradyanı ile ayrıştırılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). HPLC: 96.4%. MS (ESI): *m/z* 453 [M⁺+1].

ÖRNEK 2



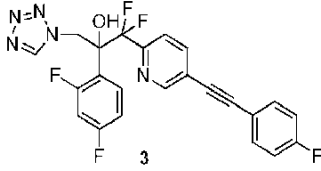
1-(5-((4-Klorofenil)etinin)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (2)

THF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **D** (100 mg, 0.231 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında argon atmosferi altında 4-kloro fenil asetilen (47 mg, 0.345 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0.023 mmol), CuI (4.4 mg, 0.023 mmol) ve diizopropil etilamin (0.08 mL, 0.462 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı, argon atmosferi altında reflüks sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ve LC-MS ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, su (15 mL) ile seyreltilmiştir ve etil asetat (4 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (10 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, soluk sarı katı olarak **2**'yi (14 mg, 0.028 mmol, %12.5) elde etmek üzere preparatif HPLC (mobil faz: CH₃CN: H₂O içinde %0.1 TFA, gradyan; akış oranı: 15.0 mL/dakika) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H),

7.33-7.28 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H). HPLC: 99.5%. MS (ESI): m/z 488 [$M^+ + 1$].

ÖRNEK 3

5

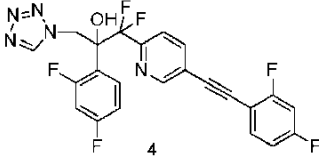


2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etini)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (3)

- 10 DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **D** (250 mg, 0.578 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında 4-floro fenil asetilen (104 mg, 0.868 mmol) akabinde TPP (15 mg, 0.0578 mmol), Cul (11 mg, 0.0578 mmol) ve Et₃N (16 mL) eklenmiştir ve 20 dakikalık bir periyotta argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0.0578 mmol) eklenmiştir, tekrar 20 dakika argon ile arındırılmıştır ve oda
- 15 sıcaklığında karıştırılmıştır. 16 saat sonra LC-MS ile sadece %0.87 dönüşüm gözlenmiştir; reaksiyon karışımı akabinde yavaşça 60°C'ye ısıtılmıştır ve 6 saat karıştırılmıştır. 6 saat sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve etil asetat (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine
- 20 organik katman, su (2 x 15 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyazımsı katı olarak **3**'ü (25 mg, 0.053 mmol, %9.2) elde etmek üzere %35 EtOAc/hekzan ile ayrıştırılarak silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$
- 25 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H). HPLC: 92.97%. MS (ESI): m/z 472.4 [$M^+ + 1$].

ÖRNEK 4

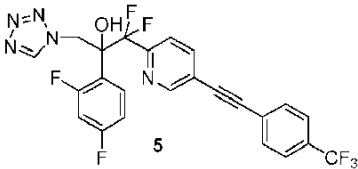
30



2-(2,4-Diflorofenil)-1-(5-((2,4-diflorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4)

- 5 DMF (3 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **D** (100 mg, 0.231 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında 2,4-difloro fenil asetilen (47.9 mg, 0.347 mmol) akabinde TPP (6 mg, 0.023 mmol), CuI (4.39 mg, 0.023 mmol) eklenmiştir ve 20 dakikalık bir periyotta argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16.24 mg, 0.023 mmol) eklenmiştir ve tekrar 15 dakika argon ile arındırılmıştır ve oda sıcaklığında 16
- 10 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, su (20 mL) ile seyreltilmiştir ve etil asetat (4 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (2 x 10 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün,
- 15 beyazımsı katı olarak **4**'ü (18 mg, 0.036 mmol, %15.9) elde etmek üzere preparatif HPLC (mobil faz: (A) CH₃CN (B) H₂O içinde 0.1% TFA, izokratik: A:B =70:30; akış oranı: 15.0 mL/dakika) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). HPLC: 99.7%. MS (ESI): *m/z* 490 [M⁺+1].
- 20

ÖRNEK 5

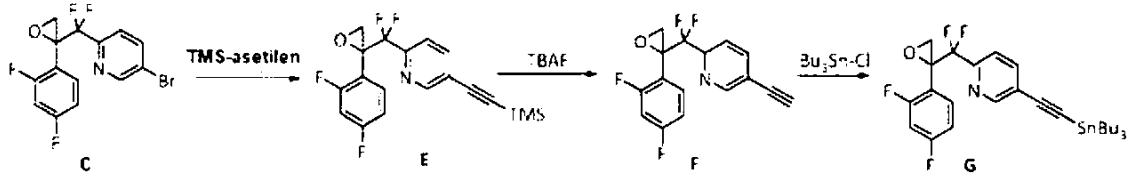


- 25 **2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(triflorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (5)**

- DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **D** (300 mg, 0.69 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında 4-(triflorometil) fenil asetilen (177 mg, 1.0 mmol) akabinde TPP (18 mg, 0.069 mmol), CuI (13 mg, 0.069 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (48 mg, 0.069 mmol) ve Et₃N (10
- 30

mL) eklenmiştir ve 30 dakikalık bir periyotta argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve filtrat, düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve etil asetat (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (2 x 20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, soluk sarı katı olarak 5'i (18 mg, 0.034 mmol, %5) elde etmek üzere preparatif HPLC (mobil faz: CH_3CN : H_2O içinde %0.1 TFA, gradyan; akış oranı: 15.0 mL/dakika) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 14.5 Hz, 1H). HPLC: 99.3%. MS (ESI): m/z 522.3 [$\text{M}^+ + 1$].

Şema 2



15

Tribütiltin ara ürününün G hazırlanışı

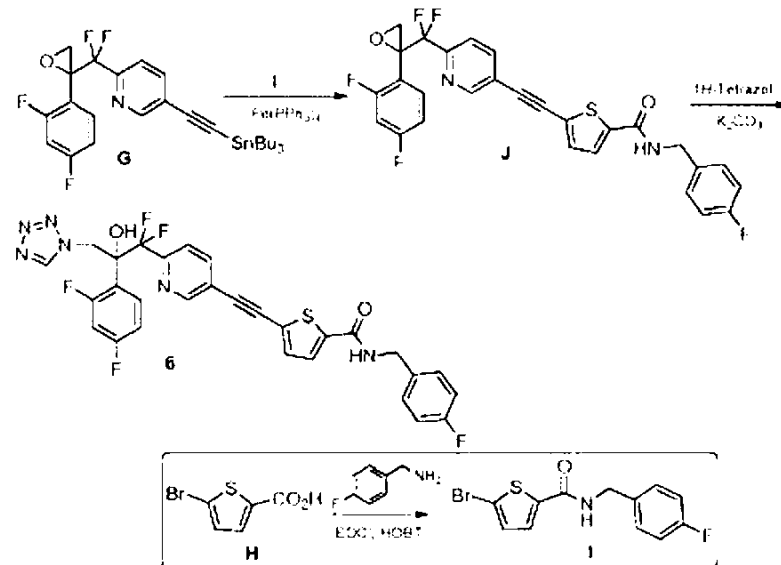
THF (300 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **C** (20.0 g, 55.24 mmol) solüsyonuna, atıl atmosfer altında oda sıcaklığında TMS-asetilen (10.3 mL, 82.87 mmol) akabinde CuI (525 mg, 2.76 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.93 g, 2.76 mmol) ve Et_3N (20 mL) eklenmiştir ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, selit pedinden filtrelenmiştir ve EtOAc (3 x 100 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (150 mL), tuzlu su (150 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak bileşiği **E** (18.0 g, 47.5 mmol, %85) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %7 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 3.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.26 (s, 9H).

30

- THF (200 mL) içindeki karıştırılmış **E** (18.0 g, 47.5 mmol) solüsyonuna, atıl atmosfer altında 0°C'de TBAF (52.2 mL, 52.25 mmol; THF içinde 1M solüsyon) eklenmiştir ve 1 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi TLC ile izlenmiştir. Uçucu maddeler akabinde düşük basınç altında buharlaştırılmıştır; elde edilen kalıntı, EtOAc (500 mL) ile
- 5 seyreltilmiştir, su (250 mL), tuzlu su (250 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak bileşiği **F** (9.0 g, 29.31 mmol, %61.7) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %8-10 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 3.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).

- Et₂O (200 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **F** (9.0 g, 29.31 mmol) solüsyonuna, atıl atmosfer altında -78°C'de *n*-BuLi (22.0 mL, 35.18 mmol; hekzan içinde 1.6M) eklenmiştir. -78°C'de 30 dakika karıştırıldıktan sonra *n*-Bu₃SnCl (11.9 mL, 43.97 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, doymuş NH₄Cl solüsyonu ile söndürülmüştür, EtOAc (2 x 200 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik
- 20 ekstraktlar, su (150 mL), tuzlu su (150 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham-G'yi (20.0 g) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham, sonraki reaksiyon için saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Şema 3



ÖRNEK 6**5-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-florobenzil)tiyofen-2-karboksamid (6)**

5

DMF (20 mL) içindeki karıştırılmış asit-**H** (1.50 g, 7.24 mmol) solüsyonuna, atıl atmosfer altında oda sıcaklığında 4-floro benzil amin (1.35 g, 10.84 mmol) akabinde HOBt (1.08 g, 7.95 mmol) ve DIPEA (3 mL, 18.07 mmol) eklenmiştir ve 5 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımına EDCI (1.52 g, 7.96 mmol) eklenmiştir ve 10 karıştırma işlemi 16 saat devam ettirilmiştir; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde EtOAc (100 mL) ile seyreltilmiştir ve 0.1N HCl (100 mL) ile yıkanmıştır. Ayrılan organik katman, doymuş NaHCO₃ solüsyonu (100 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz yağ 15 olarak amid-I'yı (1.5 g, 4.77 mmol, %66) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: 20% EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.21 (bs, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

20 1,4-dioksan (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **G** (4.0 g, ham) solüsyonuna bileşik **I** (600 mg, 1.91 mmol) eklenmiştir, akabinde 20 dakika argon ile arındırılmıştır. Akabinde karışıma oda sıcaklığında Pd(PPh₃)₄ (434 mg, 0.37 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika daha argon ile arındırılmıştır. Reaksiyon karışımı kademeli olarak 80°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda 25 sıcaklığına soğutulmuştur ve uçucu maddeler, bileşiği **J** (1.0 g, ham) elde etmek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham bileşik, sonraki reaksiyon için saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0, Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 30 5.6 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* 540.0 [M]⁺ ile oda sıcaklığında 4.28 dakikada (%86 saf).

Kuru DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış epoksit **J** (1.0 g, ham) solüsyonuna, oda sıcaklığında atol atmosfer altında 1H-tetrazol (194 mg, 2.77 mmol) akabinde K₂CO₃ 35 (255 mg, 1.85 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak

65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı buz soğukluğunda su (100 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak **6**'yı (500 mg, 0.82 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (%45-50 EtOAc/hekzan ile ayrıştırılmıştır) ile saflaştırılmıştır. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.14 (bs, OH), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

6-enantiyomerlerinin ayırımına yönelik kiral preparatif HPLC yöntemi:

Rasemat-**6** (303 mg, 0.49 mmol), beyazımsı katı olarak **6-(+)**'yi (100 mg) elde etmek üzere preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CHIRALPAK IA, 250 x 20 mm, 5μ; mobil faz olarak (A) n-Hekzan, (B) EtOH (A:B, 75:25); Akış oranı: 15 mL/dakika) ile ayrılmıştır.

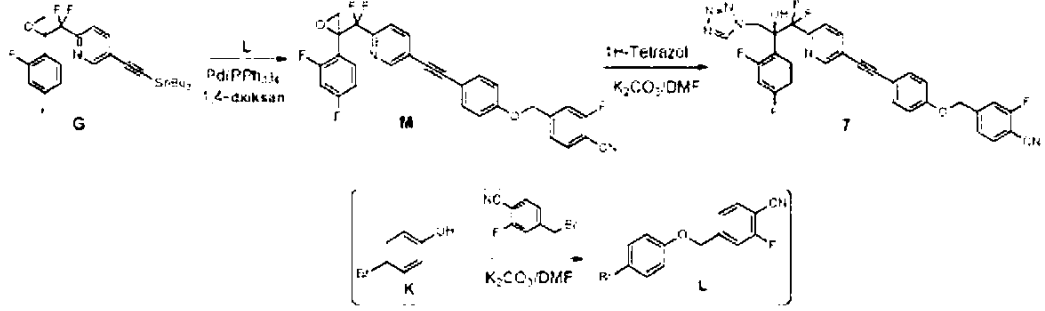
6-(+) için analitik veri:

Kiral HPLC Saflığı: %98.5 ee *R*_t = 20.22 dakika (CHIRALPAK IA, 250 x 4.6mm, 5μ; mobil faz (A) n-Hekzan, (B) EtOH (A:B :: 75:25); akış oranı: 1.00 mL/dakika).

Optik rotasyon [*α*]_D²⁰: + 19.76° (c = MeOH içinde %0.1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.14 (bs, OH), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). Kütle: *m/z* 611 [M+H]⁺. HPLC: 98.5%.

Şema 4

**ÖRNEK 7**

4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-2-florobenzonitril(7)

DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış 4-bromofenol (**K**) (1.0 g, 5.78 mmol) solüsyonuna atıl atmosfer altında oda sıcaklığında K_2CO_3 (1.6 g, 11.56 mmol), akabinde 4-siyano-3-floro benzil bromid (1.36 g, 6.36 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 70°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, buz soğukluğunda su (100 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su (2 x 50 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, kahverengi katı olarak **L**'yi (1.2 g, 3.93 mmol, %68) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %15 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H). **LC-MS**: m/z 304.7 $[M-H]^+$ ile oda sıcaklığında 4.80 dakikada (%75.9 saf).

20

1,4-dioksan (15 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **G** (3.0 g, ham) solüsyonuna **L** (1.2 g, 3.93 mmol) eklenmiştir ve 15 dakika atıl gaz ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına $Pd(PPh_3)_4$ (291 mg, 0.25 mmol) eklenmiştir ve 10 dakika daha arındırılmıştır. Reaksiyon karışımı akabinde kademeli olarak 90°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur, uçucu maddeler, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham materyal, sarı katı olarak **M**'yi (0.7 g, ham) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %18 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

25

7.68 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H). **LCMS:** m/z 533.9 $[M+H]^+$ ile oda sıcaklığında 5.29 dakikada (%89.0 saf).

5

DMF (7 mL) içindeki karıştırılmış **M** (0.7 g, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H*-tetrazol (138 mg, 1.97 mmol) akabinde K_2CO_3 (181 mg, 1.31 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 7 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur; buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su (2 x 50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, sarı katı olarak 7'yi 350 mg, 0.58 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H).

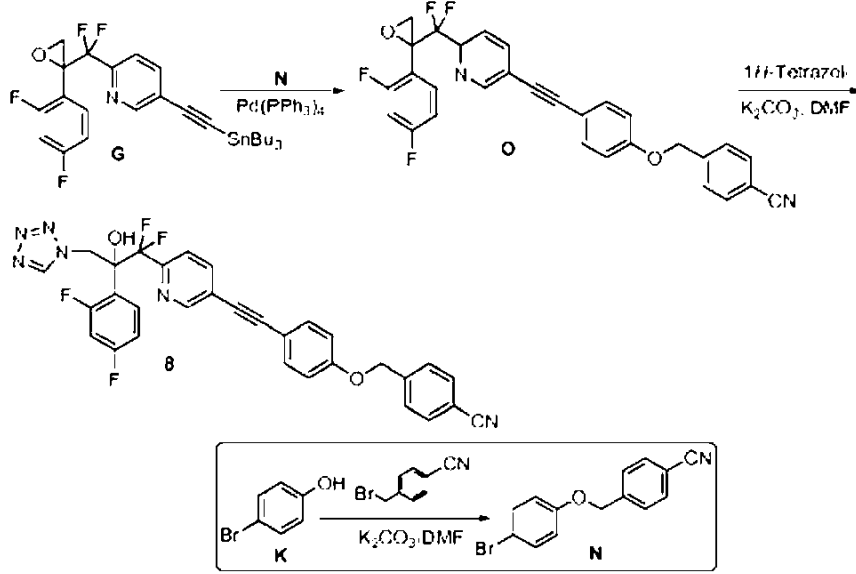
20 **7 enantiyomerlerinin ayırımına yönelik kiral preparatif HPLC yöntemi:**

7 (35 mg) enantiyomerleri, beyazımsı katı olarak 7-(+) (15 mg) elde etmek üzere normal faz preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CHIRALPAK IC, 250 x 20 mm, 5 μ ; mobil faz olarak (A) *n*-hekzan içinde %0.1 TEA, (B) Etanol (A:B :: 70:30); Akış oranı: 15 mL/dakika) ile ayrılmıştır.

7-(+) için analitik veri:

Kiral HPLC: %100 ee $R_t = 27.72$ dakika (Chiralpak IC, 250 x 4.6mm, 5 μ ; mobil faz (A) *n*-Hekzan içinde %0.1 TEA, (B) Etanol (A: B :: 70:30); akış oranı: 1.00 mL/dakika)
Optik rotasyon $[\alpha]_D^{20}$: + 29.80° ($c = MeOH$ içinde %0.1).
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H). MS (ESI): 603 $[M+H]^+$. HPLC: 99.0%.

Şema 5



ÖRNEK 8

5

4-((4-((6-(2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitril (8)

DMF (20 mL) içindeki karıştırılmış 4-bromofenol (**K**) (2.9 g, 14.45 mmol) solüsyonuna
 10 oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K_2CO_3 (4.0 g, 28.90 mmol) akabinde 4-siyano
 benzil bromid (3.4 g, 17.34 mmol) eklenmiştir. Karışım kademeli olarak 80°C 'ye
 ısıtılmıştır ve 1 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon
 karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, buz soğukluğunda su (100 mL) ile
 söndürülmüştür, EtOAc (2 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su
 15 (100 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve
 ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal,
 renksiz sıvı olarak bileşiği **N** (2.9 g, 10.06 mmol, %71) elde etmek üzere silika jel kolon
 kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H),
 20 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H).

1,4-dioksan (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **G** (3.5 g, ham) solüsyonuna bileşik **N**
 (2.7 g, 9.39 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika argon ile arındırılmıştır. Karışıma oda
 sıcaklığında $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (678 mg, 0.58 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika daha argon ile
 25 arındırılmıştır. Reaksiyon karışımı kademeli olarak 80°C 'ye ısıtılmıştır ve 3 saat

karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve uçucu maddeler, bileşiği **9** (800 mg, ham) elde etmek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham, sonraki reaksiyonda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). Kütle (ESI): *m/z* 515 [M+H]⁺.

10 Kuru DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış epoksit **9** (800 mg, ham) solüsyonuna, oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H*-tetrazol (163 mg, 2.33 mmol) akabinde K₂CO₃ (215 mg, 1.55 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı katı olarak **8**'i (360 mg, 0.61 mmol, %39.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (%40-45 EtOAc/hekzan ile ayrıştırılmıştır) ile saflaştırılmıştır. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69-7.51 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).

25 **8 enantiyomerlerinin ayırma yöntemine yönelik kiral preparatif HPLC yöntemi (8 (+) hazırlanışı):**

8 (300 mg, 0.51 mmol) enantiyomerleri, beyazımsı katı olarak **8-(+)** (115 mg) elde etmek üzere preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CHIRALPAK IC®, 250 x 20 mm, 5µ; mobil faz olarak (A) *n*-Hekzan içinde %0.1 DEA, (B) EtOH (A:B :: 60:40); Akış oranı: 15 mL/dakika) ile ayrılmıştır.

8-(+) için analitik veri:

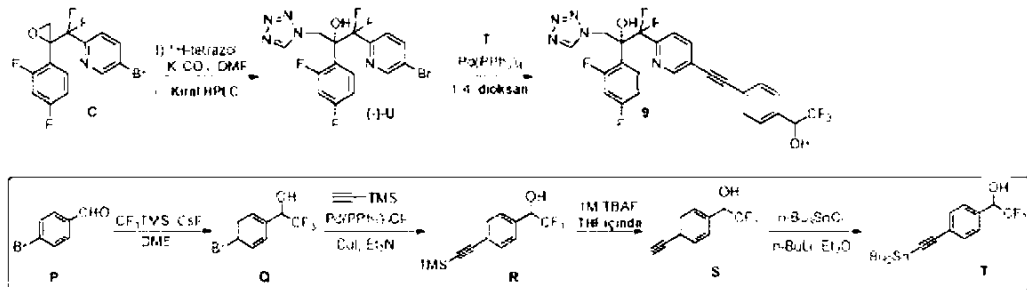
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69-7.51 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).

- 5 Kiral HPLC Saflığı: %99.74 ee *R*_t = 18.11 dakika (CHIRALPAK IC®, 250 x 4.6mm, 5μ; mobil faz (A) *n*-hekzan içinde %0.1 DEA, (B) EtOH (A:B :: 60:40); akış oranı: 1.00 mL/dakika).

Optik rotasyon [α]_D²⁰: + 27.00° (*c* = MeOH içinde %0.1). Kütle: *m/z* 585 [M+H]⁺. HPLC: %98.7.

10

Şema 6



ÖRNEK 9

- 15 **2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil) fenil) etinil) piridin-2-il)propan-2-ol (9)**

- DME (20 mL) içindeki karıştırılmış 4-bromobenzaldehit (**P**) (2.0 g, 10.81 mmol) solüsyonuna, 0°C'de atıl atmosfer altında CF₃TMS (1.4 mL, 16.2 mmol) ve CsF (1.64 g, 10.81 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 1N aköz HCl (8 mL) ile söndürülmüştür ve karıştırma işlemine oda sıcaklığında 1 saat daha devam edilmiştir. Uçucu maddeler düşük basınç altında buharlaştırılmıştır; kalıntı, su (100 mL) ile seyreltilmiştir ve DCM (2 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, sarı şurup olarak **Q** (0.65 g, 2.54 mmol, %23.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5-6 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz,
- 20
- 25

CDCl_3): δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.01-4.98 (m, 1H), 2.87 (bs, OH).

Et₃N (5 mL) içindeki karıştırılmış **Q** (0.45 g, 1.76 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında atıl atmosfer altında TMS-asetilen (0.33 mL, 2.65 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (41 mg, 0.035 mmol) ve CuI (11 mg, 0.053 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 75°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur, su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve Et₂O (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi şurup olarak **R** (0.4 g, 1.47 mmol, %83) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 2.68 (bs, OH), 0.26 (s, 9H).

THF (3 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **R** (0.4 g, 1.47 mmol) solüsyonuna 0°C'de damlatılarak TBAF (1.5 mL, 1.47 mmol, THF içinde 1M) eklenmiştir ve 1 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Uçucu maddeler, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham materyal, kahverengi şurup olarak **S** (0.25 g, 1.25 mmol, %85) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.62 (bs, OH).

Et₂O (6 mL) içindeki karıştırılmış **S** (0.1 g, 0.5 mmol) solüsyonuna -78°C'de atıl atmosfer altında *n*-BuLi (0.7 mL, 1.1 mmol; hekzan içinde 1.6 M) eklenmiştir. 45 dakika karıştırıldıktan sonra *n*-Bu₃SnCl (0.27 mL, 1.0 mmol) damlatılarak eklenmiştir ve -78°C'de 10 dakika daha karıştırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve 2 saat daha karıştırılmaya devam edilmiştir; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon akabinde aköz NH₄Cl (20 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (2 x 25 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve sarı şurup olarak **T** (0.3 g, ham) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Bu, sonraki adımda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

DMF (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **C** (10.0 g, 27.62 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında 1*H*-tetrazol (2.85 g, 41.43 mmol) akabinde K₂CO₃ (3.81 g, 27.62 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon buz 5 soğukluğunda su (250 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 250 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katman, su (200 mL), tuzlu su (200 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak **U** (5.20 g, 12.03 mmol, %43.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile 10 saflaştırılmıştır.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.86 (s, *OH*), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H).

15 ***U* enantiyomerlerinin ayırımına yönelik kiral preparatif HPLC yöntemi (*U* (-) hazırlanışı):**

U (5.20 g, 12.03 mmol) enantiyomerleri, beyazımsı katı olarak **U-(-)** (2.5 g) elde etmek üzere normal faz preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CHIRALPAK IA, 20 250 x 20 mm, 5µ; mobil faz olarak (A) *n*-Hekzan, (B) EtOH (A:B :: 90:10); Akış oranı: 15 mL/dakika) ile ayrılmıştır.

***U-(-)* için analitik veri:**

25

Kiral HPLC: %99.46 ee *R*_t = 20.05 dakika (Chiralpak IA, 250 x 4.6mm, 5µ; mobil faz (A) *n*-hekzan- (B) Etanol (A: B : 90:10); akış oranı: 1.00 mL/dakika).

Optik rotasyon [*α*]_D²⁵: - 16.48° (*c* = MeOH içinde %0.1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.86 (s, *OH*), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). Kütle: *m/z* 430 [*M*-2]⁺. HPLC: 99.7%.

1,4-dioksan (5 mL) içindeki karıştırılmış **T** (0.43 g, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında 35 **U-(-)** (0.18 g, 0.42 mmol) eklenmiştir ve 5 dakika argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan

reaksiyon karışımına Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.03 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında 10 dakika daha argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 90°C'ye ısıtılmıştır ve 2 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur, uçucu maddeler, ham ürünün elde etmek üzere düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Ham materyal, kahverengi katı olarak **9** (90 mg, ham) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır.

U enantiyomerlerinin ayırılmasına yönelik kiral preparatif HPLC yöntemi (9 (-) hazırlanışı):

9 (35 mg) enantiyomerleri, beyazımsı katı olarak **9** (-) (15 mg) elde etmek üzere normal faz preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi (CHIRALPAK IA, 250 x 20 mm, 5µ; mobil faz olarak (A) *n*-Hekzan içinde %0.1 DEA, (B) EtOH:MeOH (80:20) (A:B : 80:20); Akış oranı: 15 mL/dakika) ile ayrılmıştır.

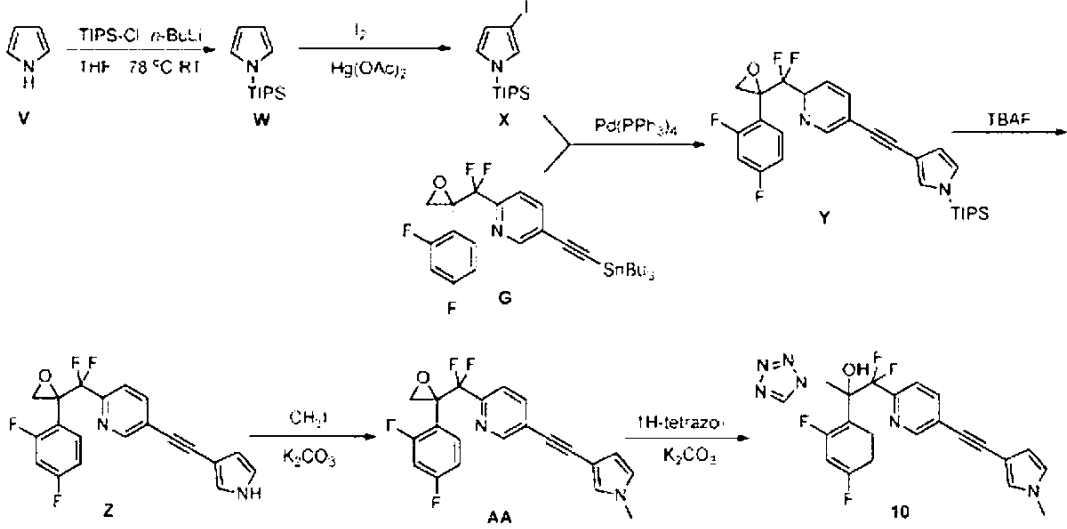
9-(-) için analitik veri:

Kiral HPLC: %100 ee R_t = 19.56 dakika (Chiralpak IA, 250 x 4.6mm, 5µ; mobil faz (A) *n*-hekzan içinde %0.1 DEA - (B) EtOH: MeOH (80:20) (A: B :: 80:20); akış oranı: 1.00 mL/dakika)

Optik rotasyon [α]_D²⁰: + 2.16° (c = MeOH içinde %0.1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 2.98 (bs, OH). Kütle: *m/z* 552.1 [M+H]⁺. HPLC: 99.5%.

Şema 7

**ÖRNEK 10**

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-metil-1*H*-pirol-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10)

THF (100 mL) içindeki karıştırılmış 1*H*-pirol (**V**) (3.0 g, 44.7 mmol) solüsyonuna -78°C'de *n*-BuLi (30.7 mL, 49.1 mmol; hekzan içinde 1.6*M* solüsyon) eklenmiştir ve aynı sıcaklıkta argon atmosferi altında 30 dakika tutulmuştur. Reaksiyon karışımına -78°C'de triizopropilsilil klorid (9.56 mL, 44.7 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ilitilmiştir ve akabinde 30 dakika daha karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc (2×100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve renksiz şurup olarak **W** (6.5 g, 29.14 mmol, %65) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

DCM (200 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **W** (3.0 g, 13.45 mmol) ve Hg(OAc)₂ (4.7 g, 14.84 mmol) solüsyonuna, DCM (300 mL) içindeki iyot (3.41 g, 13.45 mmol) solüsyonu -25°C'de 45 dakikalık bir periyotta damlatılarak eklenmiştir ve aynı sıcaklıkta argon atmosferi altında 5 dakika tutulmuştur. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, ham ürünü **X** elde etmek

üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, hekzan (15 mL) ile tritüre edilmiştir ve elde edilen materyal (2.1 g), saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki reaksiyona alınmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 6.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.53-1.25 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H).

5

1,4-dioksan (20 mL) içindeki karıştırılmış epoksi kalay bileşiği **G** (1.0 g, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında bileşik **X** (936 mg, ham) akabinde Pd(PPh₃)₄ (193 mg, 0.167 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan solüsyon argon gazı ile 15 dakika arındırılmıştır. Reaksiyon karışımı yavaşça 90°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde 3
10 saat bekletilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz yarı katı olarak **Y** (90 mg) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu bileşik, bir miktar kalay safsızlığı içermiştir, saflaştırma
15 yapılmadan direkt olarak bir sonraki adıma alınmıştır. **LC-MS(ESI):** %67.2 saflık ile oda sıcaklığında 6.06 dakikada *m/z* 529 [M+H]⁺.

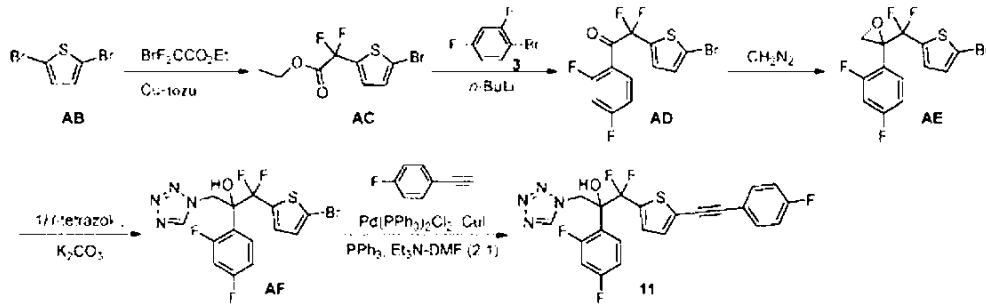
THF (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **Y** (600 mg, karışım) solüsyonuna 0°C'de atıl atmosfer altında TBAF (1.1 mL, 1.13 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda
20 sıcaklığına ısıtılmıştır ve 30 dakika bekletilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı su (20 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2×30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (40 mL), tuzlu su (40 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk
25 sarı katı olarak bileşiği **Z** (200 mg, 0.53 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %15-20 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, *NH*), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.84-6.71 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). **MS (EI):** *m/z* 373 [M+H]⁺.

30

ACN (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **Z** (100 mg, 0.26 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K₂CO₃ (111 mg, 0.80 mmol) eklenmiştir. 30 dakika karıştırıldıktan sonra iyodometan (0.1 mL, 1.3 mmol) reaksiyon karışımına oda sıcaklığında yavaşça eklenmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı 80°C'ye ısıtılmıştır
35 ve akabinde 6 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden

sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, EtOAc (25 mL) içinde çözülmüştür, su (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi şurup olarak bileşiği **AA** (50 mg, 0.12 mmol, %48) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %10-15 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H). DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AA** (100 mg, 0.25 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K_2CO_3 (35 mg, 0.25 mmol) akabinde 1*H*-tetrazol (27 mg, 0.38 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 65°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde 16 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, EtOAc (30 mL) içinde çözülmüştür, su (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz katı olarak **10** (23 mg, 0.05 mmol, %20) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: Hekzan gradyanı içinde %30-35 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, OH), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.63 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H). **MS (EI):** m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HPLC:** 97.17%.

Şema 8



ÖRNEK 11**2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etinin)tiyofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (11)**

5

DMSO (5 mL) içindeki karıştırılmış bakır tozu (2.07 g, 33.0 mmol) süspansiyonuna oda sıcaklığında etil bromodifloroasetat (2.0 mL, 16.52 mmol) eklenmiştir ve akabinde karıştırma işlemi, atıl atmosfer altında 1 saat sürdürülmüştür. Buna bileşik **AB** (2.0 g, 8.26 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun

10 tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu (30 mL) ile söndürülmüştür ve DCM (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi şurup olarak bileşiği **AC** (0.56 g, 1.96 mmol,

15 %23.7) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %0-2 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)..

Et₂O (10 mL) içindeki karıştırılmış 1-bromo-2,4-diflorobenzen **AC** (0.25 ml, 1.96 mmol)

20 solüsyonuna -78°C'de *n*-BuLi (1.3 mL, 1.96 mmol; hekzan içinde 1.6M) eklenmiştir ve atıl atmosfer altında 30 dakika karıştırılmıştır. Et₂O (2 mL) içindeki ester **AC** (560 mg, 1.96 mmol) solüsyonu reaksiyon karışımına -78°C'de eklenmiştir ve karıştırma işlemi 2 saat daha devam ettirilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı doymuş NH₄Cl solüsyonu ile söndürülmüştür ve EtOAc

25 (3 x 20 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi şurup olarak keton **AD** (400 mg, 1.13 mmol, %57.6) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %15-20 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR

30 (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.81 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H). **MS(EI)**: *m/z* 354 [M+H]⁺.

Et₂O (10 mL) içindeki karıştırılmış keton **AD** (430 mg, 1.218 mmol) solüsyonuna -5°C'de taze hazırlanmış diazometan [0°C'de %10 aköz KOH solüsyonu (40 mL) ve

35 Et₂O'nun (40 mL) 1:1 karışımı içinde NMU'nun (627 mg, 6.09 mmol) çözülmesi,

akabinde organik katmanın ayrılması ve KOH pelletleri kullanılarak kurutulması yoluyla hazırlanmıştır] eklenmiştir ve 2 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ısıtılmıştır ve karıştırma işlemi 3 saat daha devam ettirilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir ve elde edilen ham materyal, kahverengi şurup olarak epoksit **AE** (320 mg, 0.87 mmol, %71.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %20-25 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.29 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). **MS(EI):** *m/z* 368 [M]⁺.

10

DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış epoksit **AE** (320 mg, 0.87 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H*-tetrazol (92 mg, 1.3 mmol) akabinde K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 8 saat bekletilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra reaksiyon karışımı buz soğukluğunda su (20 mL) ile seyreltilmiştir ve akabinde EtOAc (3x30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi katı olarak **AF** (120 mg, 0.27 mmol, %31.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyan içinde %40-45 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.39 (s, OH). **MS(EI):** *m/z* 435 [M-H]⁻. **HPLC:** 91.2%.

20

1-Etinil-4-florobenzen (22 mg, 0.18 mmol), Cul (2 mg, 0.01mmol), PPh₃ (3 mg, 0.01 mmol) oda sıcaklığında atıl atmosfer altında Et₃N-DMF (2:1; 6 mL) içindeki karıştırılmış **AF** (50 mg, 0.114 mmol) solüsyonuna sırasıyla eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, 15 dakika argon ile arındırılarak gazdan arındırılmıştır. Buna Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) eklenmiştir ve tekrar argon ile 15 dakika arındırılmıştır. Ortaya çıkan karışım akabinde 90°C'ye ısıtılmıştır ve aynı sıcaklıkta 16 saat bekletilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su (10 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 25 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, %79 HPLC saflığı olan **11**'i (35 mg) elde etmek

30

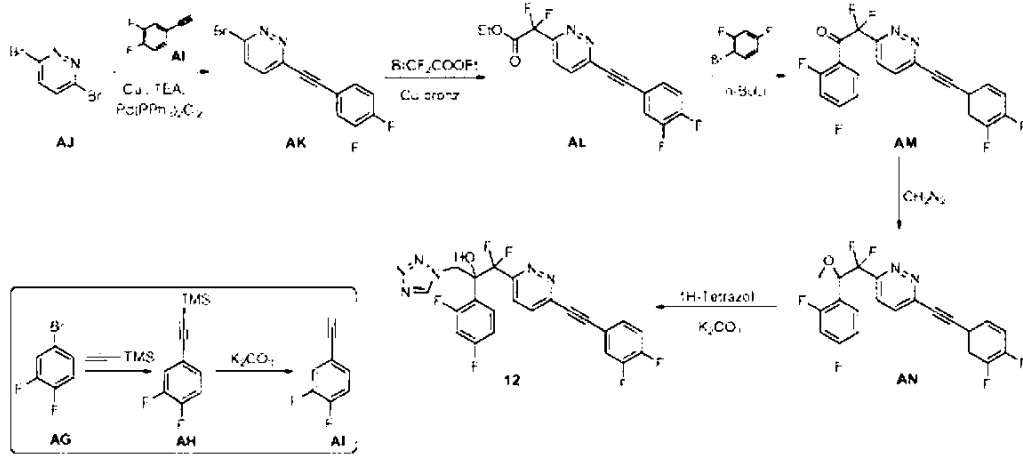
35

üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %40-45 EtOAc) ile saflaştırılmıştır.

Not: Yukarıdaki reaksiyon, iki parti (50 mg x 2) halinde yürütülmüştür ve akabinde saflaştırılmıştır. Bir karışım olarak elde edilen ürün (70 mg), **11**'i (35 mg, 0.073 mmol, %32) elde etmek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.63 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (s, OH). MS(EI): m/z 475 [M-H]⁻. HPLC: 98.43%.

10

Şema 9



ÖRNEK 12

2-(2,4-Diflorofenil)-1-(6-((3,4-diflorofenil)etini)piridazin-3-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (12)

THF (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AG** (6.0 g, 31.08 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında trimetilsilil asetlen (6 mL, 42.4 mmol), Et₃N (6.0 mL, 43.2 mmol) akabinde CuI (344 mg, 1.81 mmol) eklenmiştir ve 10 dakika argon ile arındırılmıştır. Bu karışıma oda sıcaklığında Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.3 g, 1.85 mmol) eklenmiştir ve karıştırma işlemi atıl atmosfer altında 16 saat devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (3 x 75 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (75 mL), tuzlu su (75 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, koyu kahverengi sıvı olarak bileşiği **AH** (5.8 g, 27.61 mmol, %88.8) elde etmek üzere silika jel kolon

kromatografisi (elüent: hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 0.22 (s, 9 H)

THF (50 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AH** (5.8 g, 27.61 mmol) solüsyonuna 0°C'de
 5 atıl atmosfer altında TBAF (27 mL, 27.61 mmol; THF içinde 1M solüsyon) eklenmiştir ve aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) uçucu maddeler düşük basınç altında konsantre edilmiştir; elde edilen kalıntı, Et₂O (100 mL) ile seyreltilmiştir, su (100 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve kahverengi sıvı
 10 olarak ham ürünü **AI** (3.4 g) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, sonraki adımda saflaştırılmadan kullanılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.31-7.21 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 3.06 (s, 1H)

THF (30 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AJ** (3.0 g, 12.61 mmol) solüsyonuna oda
 15 sıcaklığında atıl atmosfer altında bileşik **AI** (2.78 g, ham) akabinde CuI (0.12 g, 0.63 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.44 g, 0.63 mmol) ve Et₃N (3 mL) eklenmiştir ve 16 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) reaksiyon karışımı, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (3 x 75 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (75 mL), tuzlu su (75 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄
 20 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, kahverengi katı olarak bileşiği **AK** (1.3 g, 4.40 mmol, %35) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H).

25

DMSO (20 mL) içindeki karıştırılmış bakır-bronz (3.23 g, 17.62 mmol) süspansiyonuna oda sıcaklığında etil bromodifloroasetat (1.13 mL, 8.81 mmol) eklenmiştir ve atıl atmosfer altında 1 saat karıştırılmıştır. DMSO (5 mL) içindeki bileşik **AK** (1.3 g, 4.40 mmol) solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir ve karıştırma işlemi oda sıcaklığında
 30 16 saat daha devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon, aköz NH₄Cl solüsyonu ile seyreltilmiştir, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, DCM (3 x 55 mL) ile yıkanmıştır. Toplanan filtrat, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi
 35 katı olarak ester **AL** (550 mg, 1.62 mmol, %37) elde etmek üzere kolon kromatografisi

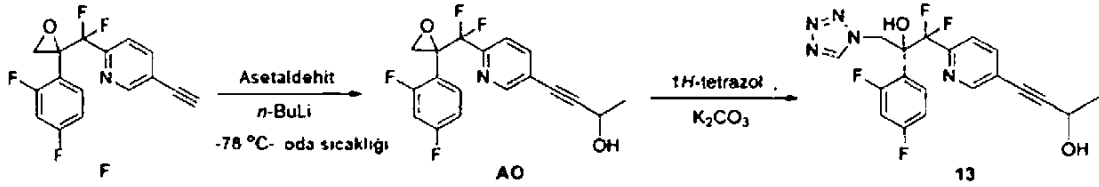
(elüent: %20 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) Et₂O (20 mL) içindeki karıştırılmıştır 1-bromo-2,4-diflorobenzen (0.19 mL, 1.62 mmol) solüsyonuna -78°C'de damlatılarak *n*-BuLi (1.6 mL, 2.43 mmol; hekzan içinde 1.6M) eklenmiştir ve 30 dakika karıştırılmıştır. Et₂O (10 mL) içindeki bileşik **AL** (550 mg, 1.62 mmol) solüsyonu, reaksiyon karışımına -78°C'de eklenmiştir ve karıştırma işlemi, 5 dakika daha devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu (20 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (3 x 25 mL) ile
 5
 10
 15
 6.83-6.79 (m, 1H).

Et₂O (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AM** (420 mg, 1.03 mmol) solüsyonuna 0°C'de taze hazırlanmış diazometan [0°C'de %10 aköz KOH (100 mL) ve Et₂O (100 mL) içinde
 20
 NMU'nun (527 mg, 5.17 mmol) çözülmesi, akabinde organik katmanın ayrılması ve KOH pelletleri kullanılarak kurutulması yoluyla hazırlanmıştır] eklenmiştir ve karıştırma işlemi, 0°C'de 30 dakika devam ettirilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ilitilmiştir ve 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında
 25
 konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyazımsı katı olarak bileşiği **AN** (350 mg) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %20 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H-NMR, diğer minör safsızlıklar ile birlikte tüm karakteristik pikleri göstermiştir. Bu materyal, saflaştırma yapılmadan direkt olarak sonraki reaksiyona alınmıştır. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).
 30

DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AN** (300 mg, karışım) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H*-tetrazol (75 mg, 1.07 mmol) akabinde K₂CO₃ (99
 35
 mg, 0.71 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye

ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur; buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su (2 x 50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham bileşik, kahverengi katı olarak **12**'yi (25 mg, 0.05 mmol) elde etmek üzere preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CD₃OD):** δ 8.98 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). MS (ESI): 491 [M+H]⁺. **HPLC:** 97.19%

Şema 10



REFERANS ÖRNEK 13

15

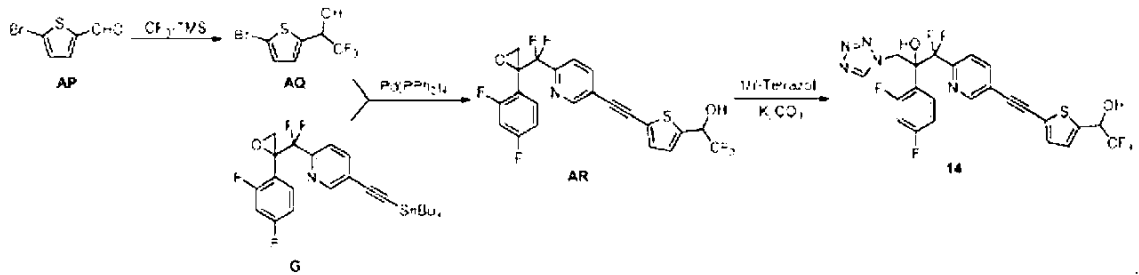
4-(6-(2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-2-hidroksi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)büt-3-in-2-ol (**13**)

Et₂O (50 mL) içindeki karıştırılmış alkin **F** (800 mg, 2.6 mmol) solüsyonuna -78°C'de *n*-BuLi (1.63 mL, 2.6 mmol; hekzan içinde 1.6M solüsyon) eklenmiştir ve aynı sıcaklıkta 30 dakika bekletilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına taze damıtılmış asetaldehit (0.14 mL, 3.1 mmol) -78°C'de eklenmiştir. -78°C'de 2 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına ilitilmiştir ve 2 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra reaksiyon karışımı, doymuş NH₄Cl solüsyonu (10 mL) ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz yarı katı olarak bileşiği **AO** (600 mg, 1.7 mmol, 6%5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %10-15 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 8.68 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.5,

1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, OH), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **MS(EI):** m/z 353 $[M+2]^+$.

- 5 DMF (25 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AO** (500 mg, 1.4 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K_2CO_3 (196 mg, 1.4 mmol) akabinde 1*H*-tetrazol (150 mg, 2.1 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, EtOAc (40 mL) içinde çözülmüştür, su (20 mL), tuzlu su (20 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak **13**'ü (250 mg, 0.59 mmol, %41) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %30-35 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.22 (s, OH), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 1.93 (s, OH), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **MS(EI):** m/z 421 $[M]^+$. **HPLC:** 98.02%.
- 10
- 15

20 Şema 11



ÖRNEK 14

- 25 **2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksietil)tiyofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (14)**

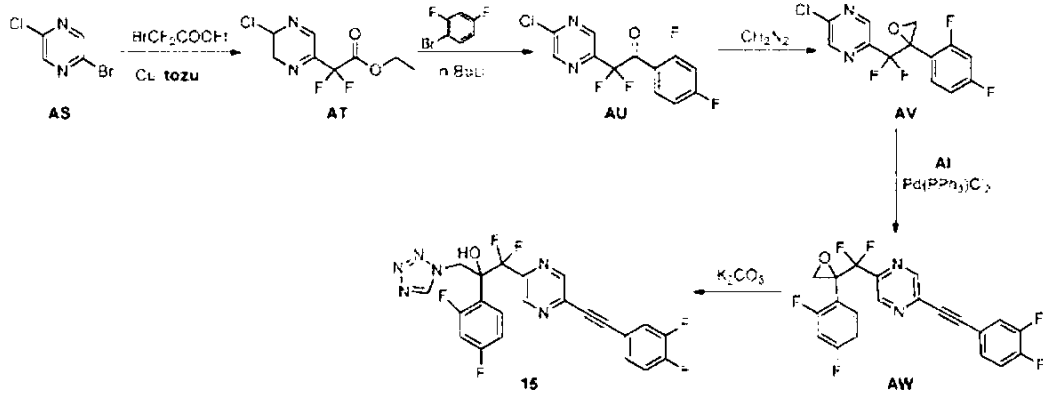
- DME (30 mL) içindeki karıştırılmış 5-bromotiyofen-2-karboksaldehit **AP** (5.0 g, 26.1 mmol) solüsyonuna 0°C'de CsF (3.9 g, 26.1 mmol) eklenmiştir ve atıl atmosfer altında 10 dakika karıştırılmıştır. CF_3TMS (6.2 mL, 39 mmol) reaksiyon karışımına 0°C'de eklenmiştir ve karıştırma işlemi, oda sıcaklığında 18 saat daha devam ettirilmiştir.
- 30

- Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı 1*N* HCl solüsyonu (20 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (3 x 100 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (100 mL), tuzlu su (100 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi yağ olarak bileşiği **AQ** (5.0 g, 19.15 mmol, %73.3) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: 4%-5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 4.5 Hz, OH)
- 1,4-dioksan (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **G** (1.5g, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında bileşik **AQ** (985 mg, 3.77 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika argon ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına Pd(PPh₃)₄ (288 mg, 0.25 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında 15 dakika gazından arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 90°C'ye ısıtılmıştır ve 5 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (3 x 30 mL) ile yıkanmıştır; filtrat ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz sıvı olarak bileşiği **AR** (800 mg) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %12 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu bileşik, bir miktar kalay safsızlığı içermiştir, bir sonraki adıma saflaştırılmadan direkt olarak alınmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.91 (s, OH).
- DMF (8 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AR** (800 mg, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K₂CO₃ (224 mg, 1.63 mmol) akabinde 1*H*-tetrazol (172 mg, 2.45 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı akabinde 65°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde 16 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Elde edilen kalıntı, EtOAc (50 mL) içinde çözülmüştür, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak **14**'ü (280 mg, 0.50 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %35 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.21 (s, OH), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.08 (s, OH). **MS(EI):** m/z 558 [M+H]⁺. **HPLC:** 97.43%.

5

Şema 12

**ÖRNEK 15**

2-(2,4-diflorofenil)-1-(5-((3,4-diflorofenil)etinil)pirazin-2-il)-1,1-difloro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (15)

DMSO (20 mL) içindeki karıştırılmış bakır tozu (1.48 g, 23.30 mmol) süspansiyonuna, oda sıcaklığında etil bromodifloroasetat (1.6 mL, 11.65 mmol) eklenmiştir ve oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1 saat karıştırılmıştır. DMSO (5 mL) içindeki 2-bromo-5-kloropirazin **AS** (1.5 g, 7.77 mmol) solüsyonu reaksiyon karışımına eklenmiştir ve karıştırma işlemi, oda sıcaklığında 16 saat daha devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu (100 mL) ile seyreltilmiştir, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, DCM (3 x 75 mL) ile yıkanmıştır. Toplanan filtrat, su (100 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı şurup olarak ester **AT** (1.0 g, 4.23 mmol, %54.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

25

Et₂O (20 mL) içindeki karıştırılmış 1-bromo-2,4-diflorobenzen (0.816 g, 4.23 mmol) solüsyonuna -78°C'de damlatılarak *n*-BuLi (2.64 mL, 4.23 mmol; hekzan içinde 1.6M)

eklenmiştir ve 30 dakika karıştırılmıştır. Et₂O (10 mL) içindeki bileşik **AT** (1.0 g, 4.23 mmol) solüsyonu -78°C'de reaksiyon karışımına eklenmiştir ve karıştırma işlemi 2 saat daha devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) reaksiyon karışımı, doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu (50 mL) ile söndürülmüştür ve

5 EtOAc (3 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL) ve tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı şurup olarak keton **AU** (1.0 g, 3.28 mmol, %77.6) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H).

10

Et₂O (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AU** (1.0 g, 3.28 mmol) solüsyonuna 0°C'de taze hazırlanmış diazometan [0°C'de %10 aköz KOH (30 mL) and Et₂O (30 mL) içinde

15 NMU'nun (1.7 g, 16.49 mmol) çözülmesi, akabinde organik katmanın ayrılması ve KOH pelletleri kullanılarak kurutulması yoluyla hazırlanmıştır] eklenmiştir ve karıştırma işlemi aynı sıcaklıkta 30 dakika devam ettirilmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına iletılmış ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında

20 konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi katı olarak epoksit **AV** (0.8 g, 2.51 mmol, %76.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %5 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

25

DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AI** (400 mg, 1.25 mmol), bileşik **AV** (277 mg, 2.0 mmol), Et₃N (0.4 mL, 3.12 mmol) solüsyonuna oda sıcaklığında CuI (12 mg, 0.08 mmol) eklenmiştir ve akabinde 10 dakika argon ile arındırılmıştır. Buna Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 mg, 0.08 mmol) eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım kademeli olarak 80°C'ye

30 ısıtılmış ve 4 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur; selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (4 x 50 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal,

35 kahverengi katı olarak bileşiği **AW** (180 mg, 0.42 mmol, %34) elde etmek üzere silika

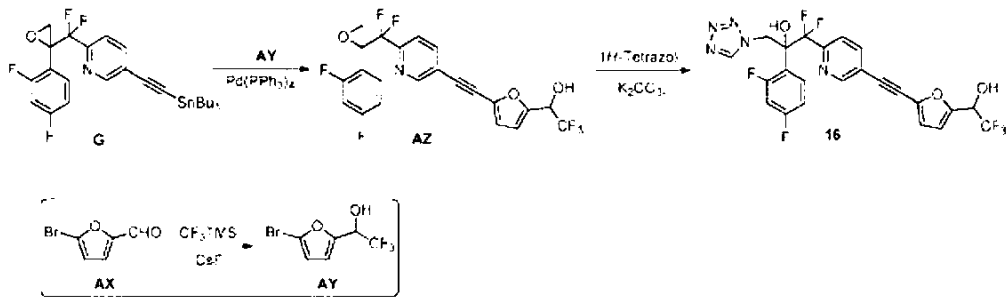
jel kolon kromatografisi (elüent: %10 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 1H) 6.89-6.86 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). **MS (EI)**: *m/z* 421 [M+H]⁺.

5

DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **AW** (180 mg, 0.42 mmol) solüsyonuna, oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K₂CO₃ (59 mg, 0.42 mmol) akabinde 1*H*-tetrazol (45 mg, 0.64 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat bekletilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi katı olarak **15**'i (25 mg, 0.05 mmol, %12) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %35 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.56 (s, OH), 5.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H). **MS (EI)**: 491[M+H]⁺. **HPLC**: 92.9%.

20

Şema 13



ÖRNEK 16

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifloro-1-hidroksi etil)furan-2-il)etinin)piridin-2-il)propan-2-ol (16)

25

DME (10 mL) içindeki karıştırılmış 5-bromofuran-2-karbaldehit **AX** (250 mg, 1.43 mmol) solüsyonuna, 0°C'de CsF (108 mg, 0.71 mmol) eklenmiştir ve atıl atmosfer altında 10 dakika karıştırılmıştır. CF₃TMS (0.27 mL, 1.71 mmol) reaksiyon karışımına 0°C'de eklenmiştir ve karıştırma işlemi, 0°C-oda sıcaklığında 18 saat devam ettirilmiştir.

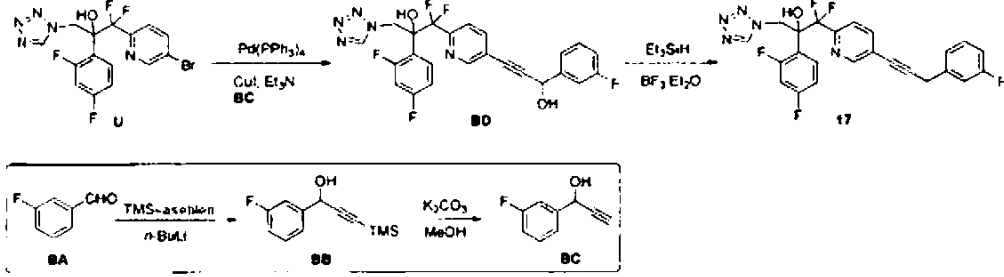
Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, 1*N* HCl (10 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve sonraki reaksiyona saflaştırılmadan direkt olarak alınan ham ürünü **AY** (200 mg) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 2.78 (bs, OH).

1,4-dioksan (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **G** (500 mg, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında bileşik **AY** (309 mg, ham) eklenmiştir ve 15 dakika argon ile arındırılmıştır. Buna Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0.08 mmol) eklenmiştir ve ayrıca 15 dakika gazdan arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 80°C'ye ısıtılmıştır ve 3 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (2 x 50 mL) ile yıkanmıştır ve filtrat, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz yağ olarak epoksit **AZ** (200 mg, karışım) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %10-12 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H-NMR, çok az kalay safsızlığı ile birlikte tüm karakteristik pikleri göstermiştir. Ürün sonraki reaksiyona saflaştırma yapılmadan direkt olarak alınmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.90-5.10 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, OH).

DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış epoksit **AZ** (200 mg, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H* tetrazol (44.5 mg, 0.63 mmol) akabinde K₂CO₃ (58.6 mg, 0.42 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyazımsı katı olarak **16**'yı (20 mg, 0.037 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.10 (s, OH), 6.78-6.65 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.0 Hz, OH)

Kütle: m/z 542 $[M+H]^+$. **HPLC:** %95.59.

Şema 14



REFERANS ÖRNEK 17

5

2-(2,4- Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(3-(3-florofenil)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (17)

THF (20 mL) içindeki karıştırılmış trimetilsililasetilen (1.49 mL, 10.47 mmol) solüsyonuna 0°C'de atıl atmosfer altında *n*-BuLi (6 mL, 9.67 mmol, Hekzan içinde 1.6M) eklenmiştir. 1 saat karıştırıldıktan sonra 3-florobenzaldehit **BA** (1.0 g, 8.06 mmol) 0°C'de eklenmiştir ve karıştırma işlemi, 2 saat daha devam ettirilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, doymuş aköz NH₄Cl solüsyonu ile söndürülmüştür ve DCM (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, sarı şurup olarak bileşiği **BB** (1.1 g, 4.95 mmol, %61.5) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %5-10 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.28 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.21 (s, 9H).

MeOH (12 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BB** (1.1 g, 4.95 mmol) solüsyonuna 0°C'de atıl atmosfer altında K₂CO₃ (1.02 g, 7.43 mmol) eklenmiştir. 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, su (10 mL) ile söndürülmüştür ve Et₂O (2x50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü **BC** (600 mg) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, saflaştırma yapılmadan sonraki adımda kullanılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.26 (m,

3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.47 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H).

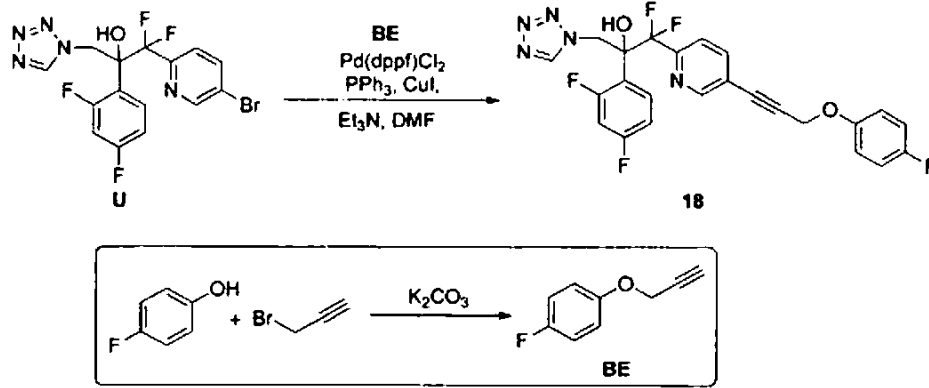
DMF (5 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **U** (250 mg, 0.578 mmol) solüsyonuna bileşik **BC** (140 mg, 1.5 eşdeğer) eklenmiştir ve 20 dakika argon gazı ile arındırılmıştır. Buna CuI (11 mg, 0.05 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.03 mmol) akabinde Et₃N (0.1 mL, 0.69 mmol) oda sıcaklığında eklenmiştir ve tekrar 15 dakika argon gazı ile arındırılmıştır. Ortaya çıkan karışım kademeli olarak 90°C'ye ısıtılmıştır ve 5 saat bekletilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, su (20 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (3 x 40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, soluk sarı şurup olarak bileşiği **BD** (180 mg, 0.35 mmol, %62) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (Hekzan gradyanı içinde %40-45 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.54-7.28 (m, 4H) 7.16 (s, OH), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H). MS(EI): m/z 502 [M+H]⁺.

20

ACN (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BD** (110 mg, 0.22 mmol) solüsyonuna 0°C'de atıl atmosfer altında Et₃SiH (0.052 mL, 0.33 mmol) akabinde BF₃.Et₂O (0.04 mL, 0.33 mmol) eklenmiştir ve aynı sıcaklıkta 5 saat bekletilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, buz soğukluğunda su (10 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (2 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (40 mL), tuzlu su (40 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham ürün, beyazımsı katı olarak **17**'yi (8.0 mg) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %40-45 EtOAc/hekzan %25-30 EtOAc ile elüent) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.41 (s, OH), 5.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H). HPLC: 79.36%. LC-MS (ESI): %88 saflık ile oda sıcaklığında 4.01 dakikada m/z 488.

30

Şema 15

**REFERANS ÖRNEK 18**

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-(3-(4-florofenoksi)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-3-(1Htetrazol-1-il)propan-2-ol (18)

DMF (25 mL) içindeki karıştırılmış 4-florofenol (1.0 g, 8.9 mmol) solüsyonuna 0°C'de atıl atmosfer altında K₂CO₃ (1.84 g, 13.3 mmol) akabinde damlatılarak propargil bromid (1.1 mL, 9.8 mmol; tolüen içinde ağırlıkça %80) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon

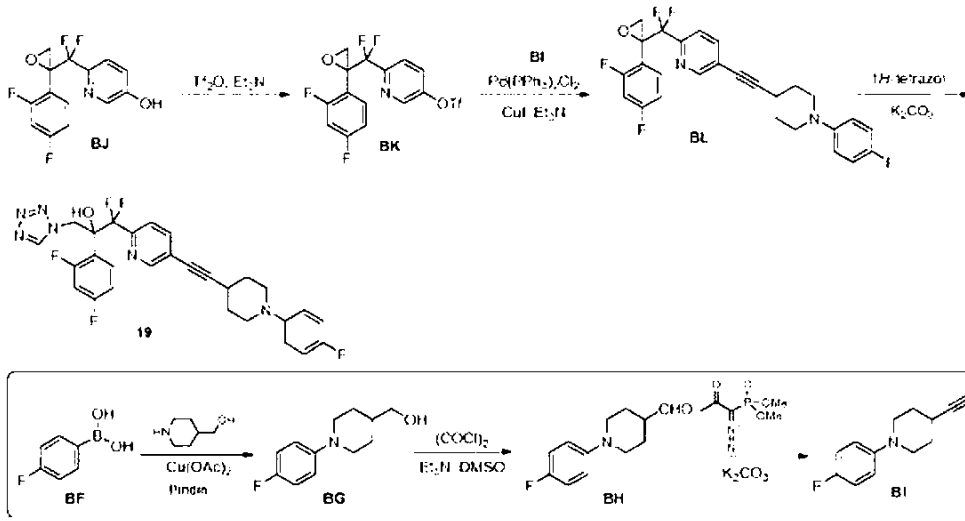
karışımı oda sıcaklığına ilitilmiştir ve akabinde 8 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, buz soğukluğunda su (40 mL) ile söndürülmüştür ve EtOAc (2×40 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (40 mL), tuzlu su (40 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal,

renksiz şurup olarak bileşiği **BE** (0.6 g, 4.0 mmol, %45) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %0-5 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.00-6.91 (m, 4H), 4.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H). **MS(EI):** *m/z* 151 [M+H]⁺. Et₃N-DMF (2:1; 6 mL) içindeki karıştırılan bileşik **U** (50 mg, 0.11 mmol), bileşik **BE** (28 mg, 0.18 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ kompleksi (8.1 mg, 0.011 mmol), trifenilfosfin (3.0 mg, 0.011 mmol) ve Cul (2.2 mg, 0.011 mmol) karışımı,

15 dakika argon ile arındırılarak gazdan arındırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı yavaşça 90°C'ye ısıtılmıştır ve karıştırma işlemi 8 saat devam ettirilmiştir. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur, selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (3 x 20 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (40 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 30 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (30 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç

altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, kahverengi yarı katı olarak **18**'i (25 mg, 0.049 mmol, %45) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (hekzan gradyanı içinde %25-30 EtOAc) ile saflaştırılmıştır. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.14 (s, *OH*), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H). **MS(EI):** *m/z* 502 [M+H]⁺. **HPLC:** 97.55%.

Şema 16



ÖRNEK 19

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((1-(4-florofenil)piperidin-4-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**19**)

DCM (20 mL) içindeki piperidin-4-ilmetanol (750 mg, 6.51 mmol) süspansiyonuna, 4-florofenilboronik asit **BF** (794 mg, 6.51 mmol), Cu(OAc)₂ (1.18 g, 6.51 mmol), piridin (2.6 mL, 32.55 mmol), toz halinde 4Å moleküle elek eklenmiştir ve reaksiyon oda sıcaklığında oksijen atmosferi altında 16 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tüketilmesinden sonra (TLC ile izlenmiştir) reaksiyon karışımı selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, DCM (2 x 100 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, renksiz kıvamlı bir şurup olarak bileşiği **BG** (500 mg, karışım) elde etmek üzere silika jel kolon

kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. Bu materyal, saflaştırma yapılmadan sonraki reaksiyona alınmıştır.

DCM (50 mL) içindeki karıştırılmış oksalil klorid (0.42 mL, 4.78 mmol) solüsyonu -78°C'ye soğutulmuştur ve DMSO (0.74 mL, 9.47 mmol), nitrojen atmosferi altında damlatılarak eklenmiştir. 15 dakika karıştırıldıktan sonra DCM (10 mL) içindeki bileşik **BG** (500 mg, ham) solüsyonu -78°C'de yavaşça eklenmiştir ve akabinde aynı sıcaklıkta 15 dakika tutulmuştur. Buna Et₃N (1.25 mL, 9.47 mmol) eklenmiştir ve karıştırma işlemi, -78°C'de 30 dakika daha devam ettirilmiştir. Ortaya çıkan karışım, oda sıcaklığına ısıtılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve DCM (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, doymuş aköz Na₂CO₃ solüsyonu (50 mL), su (50 mL), tuzlu su (30 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü **BH** (500 mg) elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal bir sonraki adımda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H).

MeOH (15 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BH** (500 mg, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında K₂CO₃ (833 mg, 6.03 mmol) akabinde Bestmann reaktifi (695 mg, 3.62 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (TLC ile) uçucu maddeler, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında uzaklaştırılmıştır. Ham materyal, beyaz katı olarak bileşiği **BI** (320 mg, 1.58 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %10 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.94-6.87 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H). **MS (EI):** *m/z* 204 [M+H]⁺

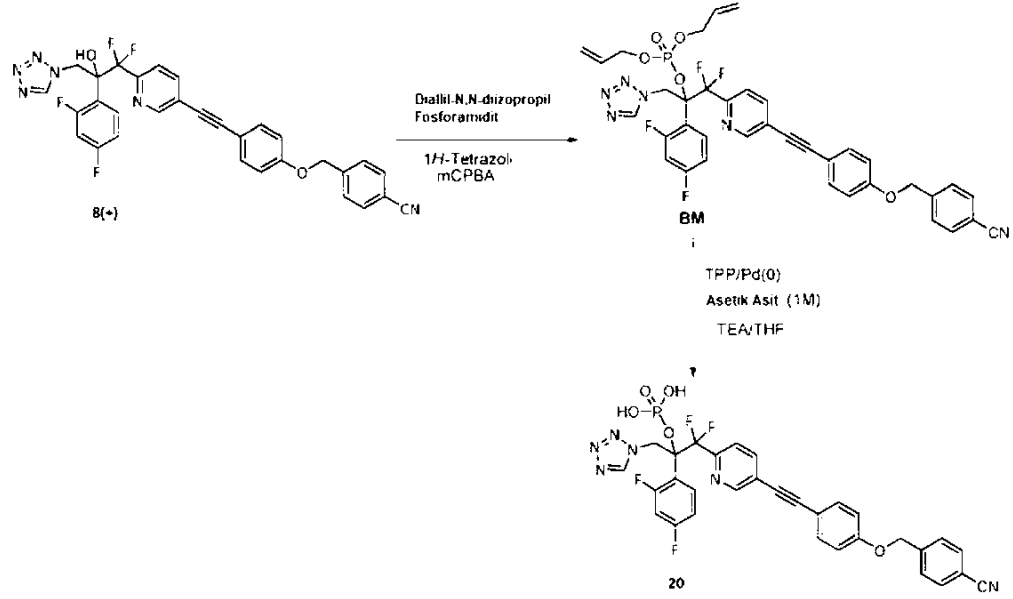
DCM (20 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BJ** (300 mg, ham) solüsyonuna 0°C'de Et₃N (0.28 mL, 1.20 mmol) akabinde Tf₂O (0.24 mL, 1.46 mmol) eklenmiştir ve 20 dakika karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, buz soğukluğunda su (20 mL) ile söndürülmüştür ve DCM (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (50 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü **BK** (360 mg, ham) elde etmek üzere

düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, sonraki adımda saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır.

DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BK** (150 mg, crude), bileşik **BI** (84.3 mg, 0.417 mmol), Et₃N (0.15 mL, 0.62 mmol) solüsyonuna atıl atmosfer altında CuI (3.3 mg, 0.017 mmol) ve Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24.4 mg, 0.034 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, Mikrodalga altında 20 dakika kademeli olarak 120°C'ye ısıtılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra (TLC ile) reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuştur; selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, EtOAc (4 x 25 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, su (40 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, soluk sarı katı olarak bileşiği **BL** (200 mg, ham) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %10 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırılmıştır.

DMF (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BL** (200 mg, ham) solüsyonuna oda sıcaklığında atıl atmosfer altında 1*H*-tetrazol (43.4 mg, 0.619 mmol) akabinde K₂CO₃ (57 mg, 0.413 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan reaksiyon karışımı kademeli olarak 65°C'ye ısıtılmıştır ve 16 saat karıştırılmıştır. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı, buz soğukluğunda su (50 mL) ile seyreltilmiştir ve EtOAc (2 x 50 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik ekstraktlar, su (40 mL), tuzlu su (40 mL) ile yıkanmıştır, anhidröz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, açık sarı katı olarak **19**'u (60 mg, 0.108 mmol) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi (elüent: %40 EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, OH), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 4H), 6.81-6.72 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H). **MS (ESI):** *m/z* 555 [M+H]⁺. **HPLC:** 97.52%.

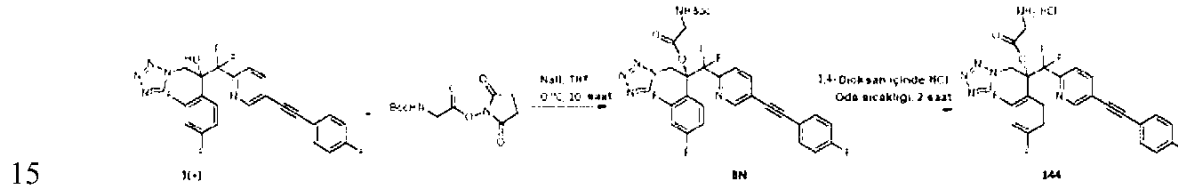
Şema 17

**REFERANS ÖRNEK 20****1-(5-((4-((4-Siyanobenzil)oksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-diflorofenil)-1,1-difloro-3-(1*H*-tetrazol-1-il) propan-2-il dihidrojen fosfat (20)**

DCM (25 mL) içindeki karıştırılmış 8(+) (400 mg, 0.686 mmol) ve 1*H*-tetrazol (236 mg, 3.43 mmol) süspansiyonuna, oda sıcaklığında DCM (5 mL) içindeki diallil-N,N-diizopropilfosforamidit (0.72 mL, 2.74 mmol) solüsyonu eklenmiştir ve 2 saat karıştırılmıştır. DCM (5 mL) içindeki *m*CPBA (472 mg, 2.74 mmol) solüsyonu, -5°C'de yavaşça eklenmiştir ve 1 saat karıştırılmıştır. Başlangıç materyalinin tamamen tüketilmesinden sonra reaksiyon karışımı, DCM (50 mL) ile seyreltilmiştir, %5 aköz Na₂S₂O₅ (2 x 40 mL), %10 aköz NaHCO₃ (2 x 40 mL), tuzlu su (50 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Kalıntı, renksiz yarı katı olarak bileşiği **BM** (250 mg, 0.336 mmol, %49) elde etmek üzere kütle temelli preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.33-5.22 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H). **HPLC**: 98.46%.

THF (10 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BM** (220 mg, 0.295 mmol) solüsyonuna, 0°C'de TPP (58 mg, 0.221 mmol) akabinde Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol), Et₃N (0.08 mL, 0.59 mmol) ve 1M Asetik asit solüsyonu (1.47 mL, 1.47 mmol) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır; reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon karışımı selit pedinden filtrelenmiştir ve selit keki, DCM (3 x 30 mL) ve EtOH (3 x 10 mL) ile yıkanmıştır. Filtrat, ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ham materyal, beyaz katı olarak **20**'yi (70 mg, 0.105 mmol, %35.60) elde etmek üzere kütle temelli preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H). ³¹P NMR (500 MHz, CD₃OD): δ -6.98 (s). MS (ESI): *m/z* 665 [M]⁺. HPLC: 97.83%.

Şema 18



ÖRNEK 144

2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etynil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2-aminoasetat hidroklorid (144)

20

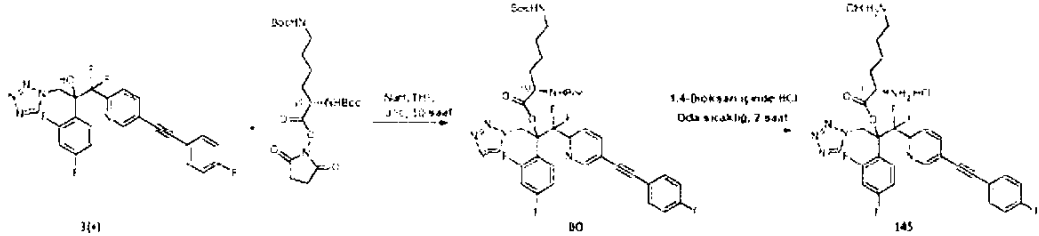
Kuru THF (3 mL) içindeki karıştırılmış 3 (+) (25 mg, 0.053 mmol) solüsyonuna 0°C'de NaH (5 mg, 0.21 mmol) eklenmiştir ve atıl atmosfer altında 0°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Kuru THF (2 mL) içindeki N-Boc-Gly-OSu (28.8 mg, 0.10 mmol) solüsyonu, 0°C'de reaksiyon karışımına eklenmiştir ve karıştırma işlemi, aynı sıcaklıkta 10 saat daha devam ettirilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Reaksiyon, buz soğukluğunda su (10 mL) ile söndürülmüştür ve akabinde EtOAc (2 x 15 mL) ile özütlenmiştir. Kombine organik katmanlar, su (10 mL), tuzlu su (10 mL) ile yıkanmıştır, anhidroz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuştur ve ham ürünü elde etmek üzere düşük basınç altında konsantre edilmiştir.

30

Not: Reaksiyon, 2 x 25 mg'lık partilerde yürütülmüştür ve elde edilen ham ürün kombine edilmiştir ve soluk sarı yarı katı olarak **BN**'yi (12 mg, 0.019 mmol, %18) elde etmek üzere preparatif TLC ile saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 629 [M+H]⁺.

1,4-dioksan (1 mL) içindeki karıştırılmış bileşik **BN** (18 mg, 0.028 mmol) solüsyonuna, 1,4-dioksan (0.5 mL) içindeki 4M HCl solüsyonu oda sıcaklığında damlatılarak eklenmiştir ve 2 saat bekletilmiştir. Reaksiyonun ilerleyişi, TLC ile izlenmiştir. Uçucu maddeler, düşük basınç altında buharlaştırılmıştır. Elde edilen ham ürün, soluk sarı katı olarak **144**'ü (10 mg, 0.017 mmol, %62) elde etmek üzere dietil eter (3 x 3 mL) ile tritüre edilmiştir. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (bs, 3H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 529 [(M-HCl)+H]⁺. HPLC: 97.9%.

Şema 19



ÖRNEK 145

(2S)-2-(2,4-Diflorofenil)-1,1-difloro-1-(5-((4-florofenil)etil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-il 2,6-diaminohekzanoat dihidroklorid (145)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (bs, 3H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (bs, 3H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.33-7.21 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.61-1.22 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 600 [(M-2HCl)+H]⁺. HPLC: 96.5%.

Örnekler 21-166, temelde yukarıdaki sentetik prosedürlere göre hazırlanmıştır. Aşağıdaki tablo, bileşik bilgilerini ve Örneklere 1-166 yönelik analitik verileri içerir.

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-------------------------------------	------

1 **Yöntem** 2.808 454 Rasemik

A:

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

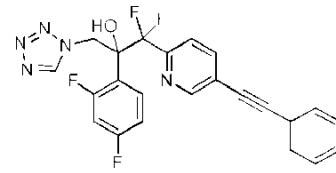
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



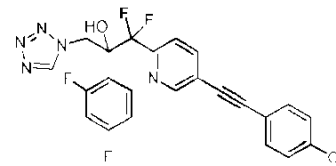
2 **Yöntem A** 3.005 488 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

3 **Yöntem A** 2.797 472 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

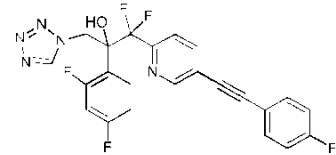
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

3(+) **Yöntem A** 2.700 472 (+) 28.7

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

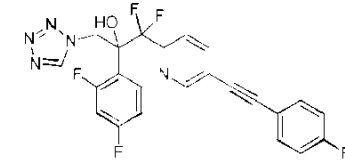
Akış 17.39

Oranı: 7

0.50

mL/dakika

Yöntem B



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak

IC, 250 X

4.6mm, 5

μ

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

Mobil Faz

B: IPA A:

B:: 50:50

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

4 Yöntem A 2.813 490 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 μ)

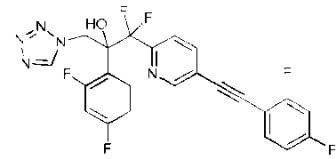
Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

5 **Yöntem C** 2.918 522 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

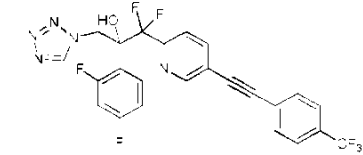
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



6 **Yöntem A** 2.69 611.5 Rasemik

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

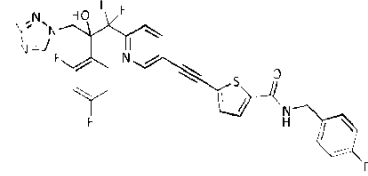
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



6(+) **Yöntem A** 2.725 611

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

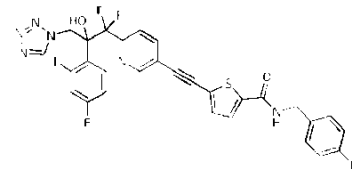
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B: 20.22

(+) 19.76

%0.025 4

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

Yöntem J

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak

IA, 250 X

4.6mm, 5

μ

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

Mobil Faz

B: Etanol

A: B::

75:25

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

7	Yöntem A	2.95	603.4	Rasemik	
---	-----------------	------	-------	---------	--

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

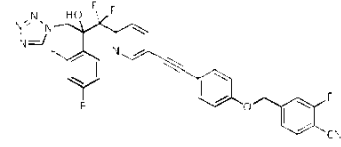
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



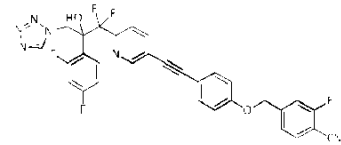
7(+) **Yöntem A** 3.022 603

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B: 28.55

(+) 23.12

%0.025 0

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

Yöntem G

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak

IC, 250 X

4.6mm, 5

µm

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

içinde

%0.1 TEA

Mobil Faz

B: Etanol

A: B::

70:30

Akış

Oranı: 1.0

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

mL/dakika

8	Yöntem A	2.919	585	Rasemik	
---	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

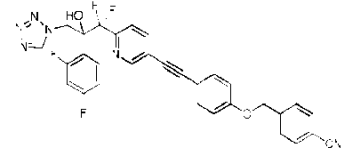
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



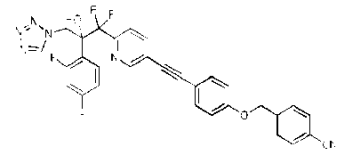
8(+)	Yöntem A	2.990	585		
------	-----------------	-------	-----	--	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B: 16.68 (+) 29.0

%0.025 1

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

Yöntem L

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak

IC, 250 X

4.6mm, 5

µm

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

içinde

%0.1 DEA

Mobil Faz

B:

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Etanol A:

B:: 60:40

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

9	Yöntem A	2.60	552	Rasemik	
---	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

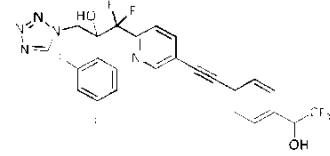
Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

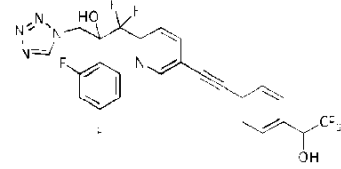
9(-)	Yöntem A	2.604	552		
------	-----------------	-------	-----	--	--

Kolon,**Tip,**

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

**Mobil****Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B: 19.56

(-) 2.160

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış 3

Oranı:

0.50

mL/dakika

Yöntem K

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak

IA, 250 X

4.6mm, 5

µ

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

içinde

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.1 DEA

Mobil Faz

B: Metanol

A: B::

80:20

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

10 **Yöntem A** 2.525 457 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

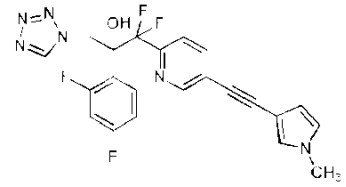
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

11	Yöntem A	2.997	475 (M- H) ⁻	Rasemik	
----	-----------------	-------	----------------------------	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

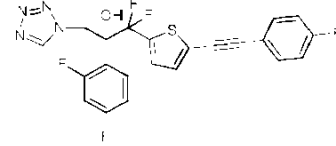
Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

a



12	Yöntem F	10.56	491	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,Tip 7

, boyut:

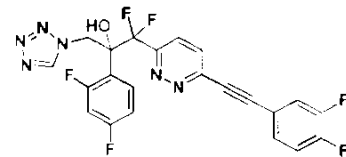
Eclipse

XDB C-18

(150 X

4.63 mm,

5µm)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 5mM

NH₄OAc

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

13*	Yöntem A	2.056	420 (M- H) ⁺	Rasemik	
-----	-----------------	-------	----------------------------	---------	--

Kolon,Tip, **boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

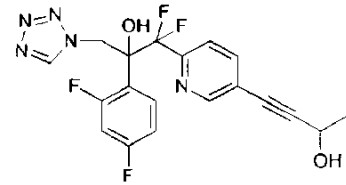
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



14	Yöntem A	2.626	558	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

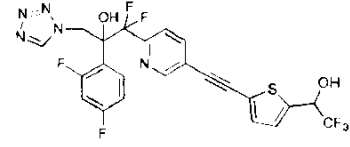
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



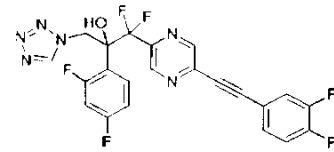
15	Yöntem A	2.732	491	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

16 **Yöntem C** 2.474 542 Rasemik

Kolon,Tip

, **boyut:**

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

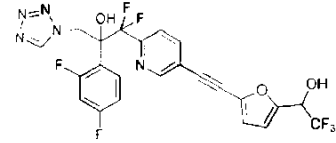
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

mL/dakika

17*	Yöntem A	2.830	486	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:
Asetonitril

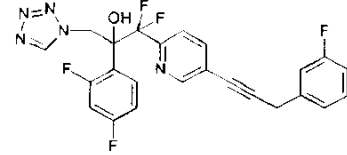
Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

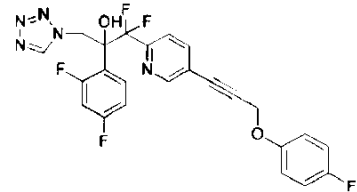
mL/dakika



18*	Yöntem F	8.753	502	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,
Tip,
boyut:

Eclipse
XDB C-18
(150 X 4.6



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mm, 5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 5mM

NH₄OAC

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

19**Yöntem A**

2.426 555

Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

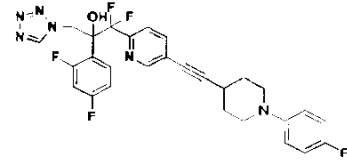
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

mL/dakika

20	Yöntem A	2.574	509	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,Tip

, boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

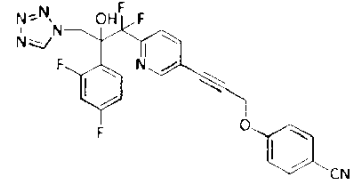
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



21	Yöntem C	2.931	488	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

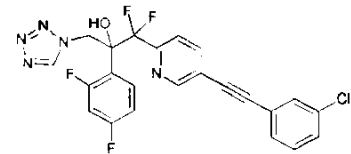
Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

22 **Yöntem A** 3.015 540 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

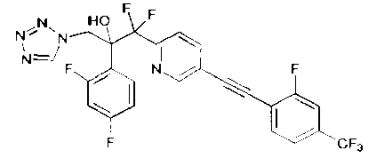
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

23* **Yöntem A** 2.401 428 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

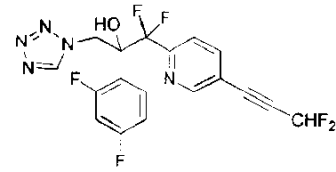
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

**Mobil
Faz:**

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



24 **Yöntem A** 2.754 472 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

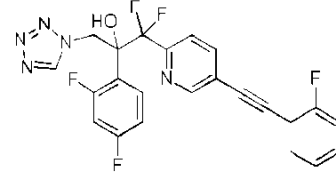
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



25	Yöntem A	2.788	472	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

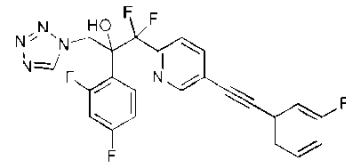
Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

26 **Yöntem A** 2.751 504 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

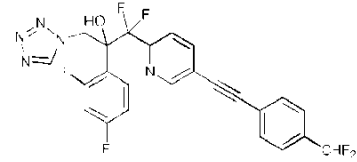
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



27 **Yöntem A** 2.910 486 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

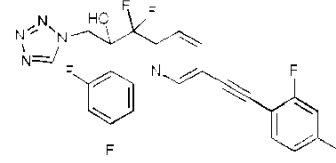
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



28

Yöntem A

2.336 473

Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

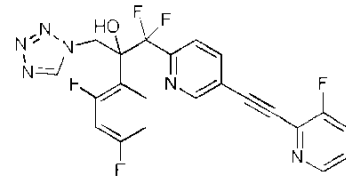
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

29 **Yöntem A** 3.013 494 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

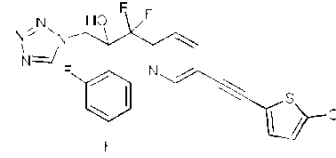
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

mL/dakika

30	Yöntem A	3.002	528	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

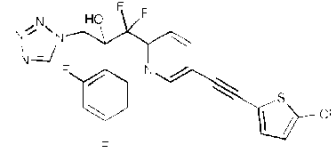
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



31	Yöntem A	2.480	491	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

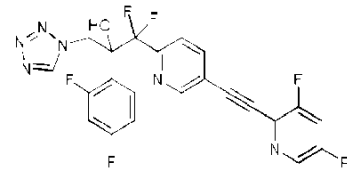
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

32 **Yöntem A** 2.401 473 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

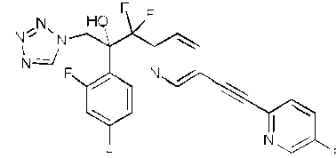
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

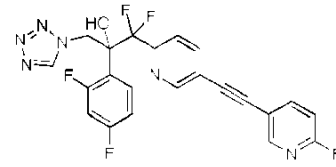


Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

33 **Yöntem A** 2.508 473 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**



Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

34 **Yöntem A** 3.007 538 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

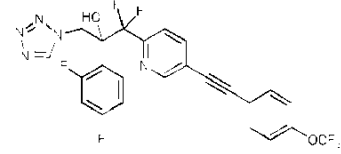
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



35	Yöntem A	2.777	502	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

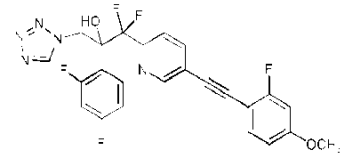
Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

36 **Yöntem A** 2.739 490 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

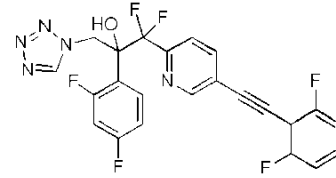
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



37 **Yöntem A** 2.820 490 Rasemik

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

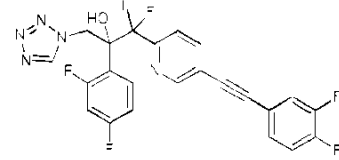
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



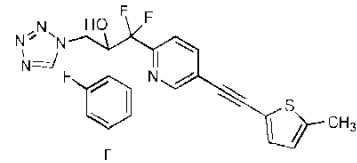
38	Yöntem A	2.896	474	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

39 **Yöntem A** 2.908 518 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

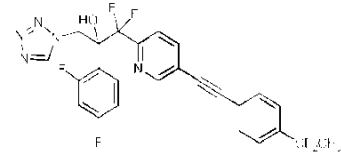
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

42 **Yöntem A** 3.015 506 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

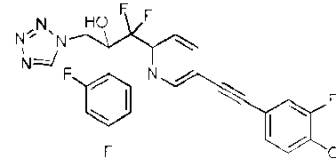
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

43 **Yöntem A** 2.939 489 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

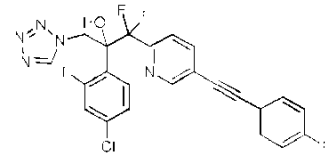
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

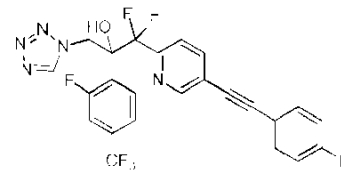
mL/dakika



44 **Yöntem A** 2.995 522 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

45 **Yöntem A** 2.802 472 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

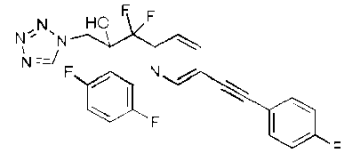
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

46 **Yöntem A** 2.829 472 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

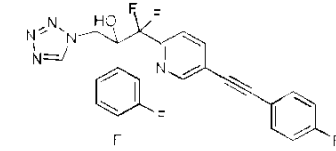
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



47 **Yöntem A** 2.565 496 Rasemik

Kolon,

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Tip,**boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

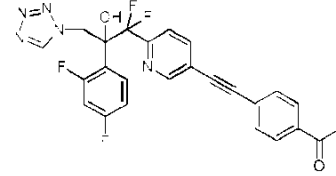
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

**48*****Yöntem A**

2.726 472

Rasemik

Kolon,Tip**, boyut:**

Acquity

BEH C-18

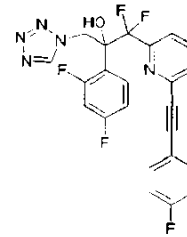
(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

49 **Yöntem A** 2.538 473 Rasemik

Kolon,Tip

, **boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

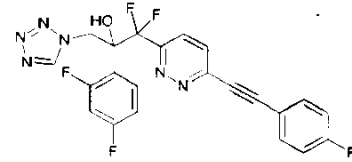
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



50 **Yöntem A** 2.309 484 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

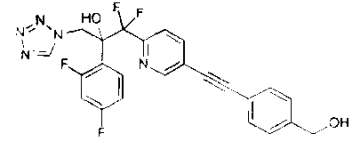
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



51	Yöntem A	2.751	498	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

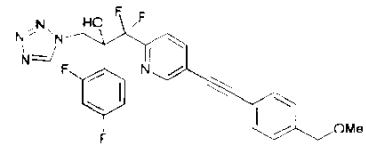
**Kolon,Tip
, boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

52*	Yöntem C	2.300	476	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

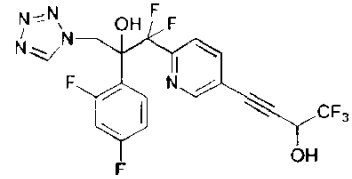
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

53	Yöntem A	3.040	539	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

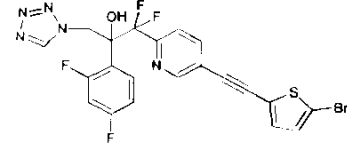
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



54	Yöntem A	2.790	510	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

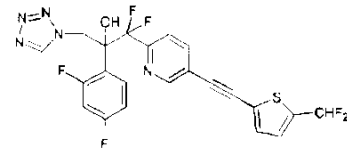
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

55 **Yöntem D** 6.429 556 Rasemik

Kolon,Tip

, boyut:

X-Terra

RP-18 (50

X 4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN:

THF

(80:20)

Mobil Faz

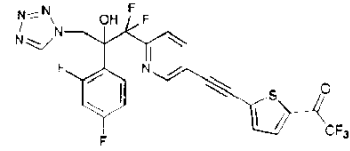
B: su

içinde

%0.1 TFA

Akış

Oranı: 1.0



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

56	Yöntem E	11.27	525	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Eclipse

XDB C-18

(150 X 4.6

mm, 5.0

µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

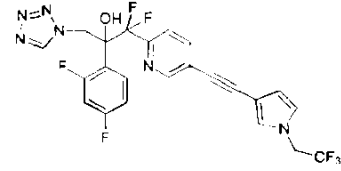
B: %0.1

Asetik TFA

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



57*	Yöntem A	2.371	490	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

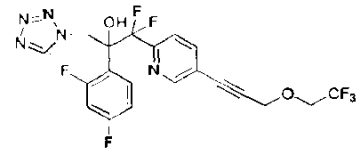
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

58 **Yöntem A** 2.731 460 Rasemik

Kolon,

Tip, boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

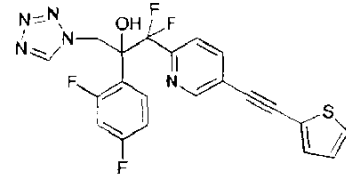
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

59	Yöntem A	2.613	501	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

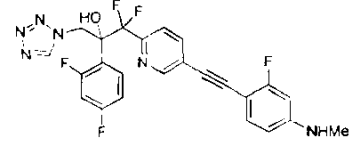
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



60	Yöntem A	2.55	483	Rasemik	
----	-----------------	------	-----	---------	--

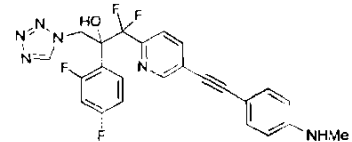
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

60(+)	Yöntem A	2.647	483		
-------	-----------------	-------	-----	--	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

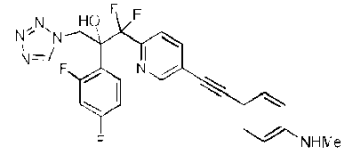
TFA

(Aköz)

Akış

10.96

(+) 51.72



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Oranı: 5
0.50
mL/dakika

Yöntem G

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak
IC, 250 X
4.6mm, 5
μ

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

içinde

%0.1 TEA

Mobil Faz

B: Etanol

A: B::

70:30

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

61 **Yöntem A** 3.017 493 (M- Rasemik

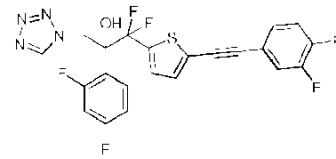
Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

(50 X 2.1 mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

62 **Yöntem A** 2.714 497 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

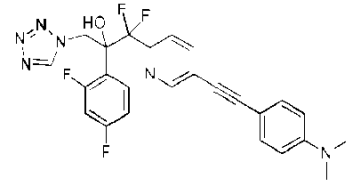
(50 X 2.1 mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

63 **Yöntem A** 2.373 441 (M- Rasemik
H)⁻

Kolon,Tip
, boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

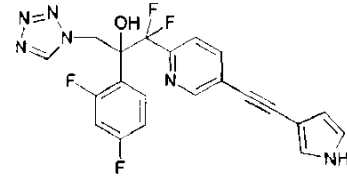
Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



64 **Yöntem A** 2.821 522 Rasemik

Kolon,
Tip,

rnekle numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a Rotasyon	Yapı
--------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	------------------------------	------

boyut:

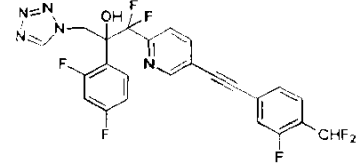
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



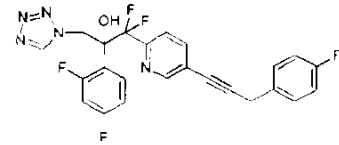
65*	Yöntem C	2.770	486	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,Tip**, boyut:**

Acquity
UPLC
BEH C-18
(2.1 X 50
mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:
Asetonitril



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

66 **Yöntem A** 2.656 493 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

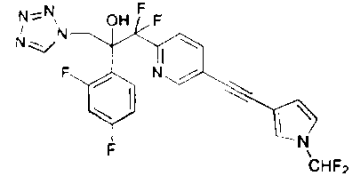
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



67 **Yöntem C** 2.708 490 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

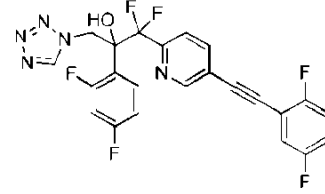
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



68

Yöntem A

2.332 497

Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

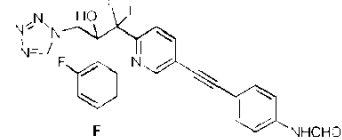
Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

69 **Yöntem A** 2.560 479 Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

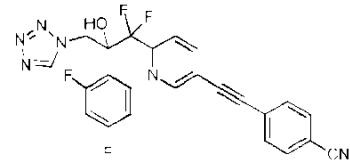
Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Oranı:

0.50

mL/dakika

70	Yöntem A	2.740	479	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

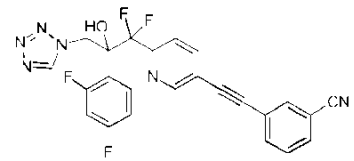
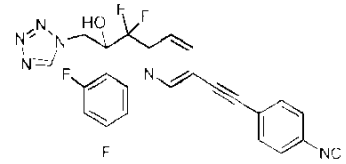
71	Yöntem H	6.840	479	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,Tip**, boyut:**

Luna C-18

(150 X 2.0

mm, 5.0



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: su

içinde

%0.1 TFA

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

72 **Yöntem A** 2.873 521 (M- Rasemik
H)⁻

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

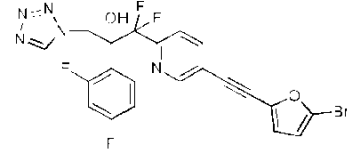
%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

0.50
mL/dakika

73 **Yöntem A** 2.681 495 (M- Rasemik
H)⁺

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

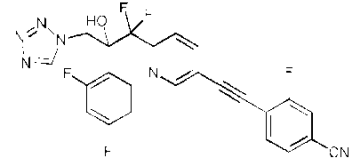
Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış

Oranı:

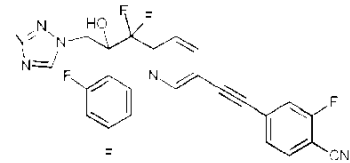
0.50
mL/dakika



74 **Yöntem A** 2.699 497 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

76	Yöntem E	8.55	494	Rasemik	
----	-----------------	------	-----	---------	--

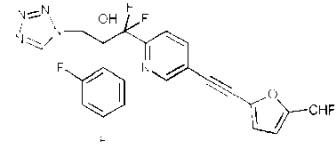
**Kolon,
Tip,
boyut:**

Eclipse
XDB C-18
(150 X 4.6
mm, 5.0
µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: %0.1
Aköz TFA

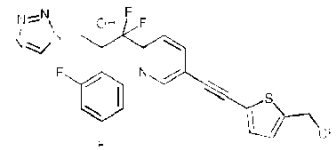
Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



77	Yöntem A	2.87	542	Rasemik	
----	-----------------	------	-----	---------	--

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50
mL/dakika

77(+) **Yöntem A** 2.904 542

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

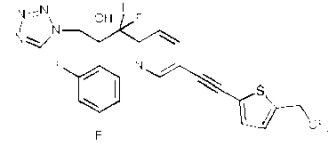
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B: 13.04
%0.025 5

(+) 33.24



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

Yöntem I

Kolon,

Tip,

boyut:

ChiralPak
IC, 250 X

4.6mm, 5
μ

Mobil Faz

A: n-

Hekzan

Mobil Faz

B: Etanol

A: B::

80:20

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

78	Yöntem A	2.382	469	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

80 **Yöntem F** 8.760 551 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Eclipse

XDB C-18

(150 X 4.6

mm, 5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

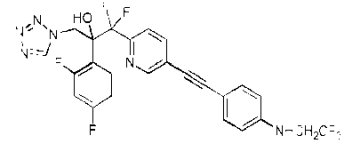
B: 5mM

NH₄OAc

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



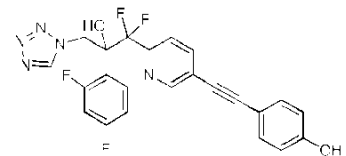
81 **Yöntem F** 7.960 470 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Eclipse



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

XDB C-18
(150 X 4.6
mm, 5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 5mM
NH₄OAc

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika

82 **Yöntem C** 2.094 495 (M- Rasemik
H)⁺

Kolon,
Tip,

boyut:

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

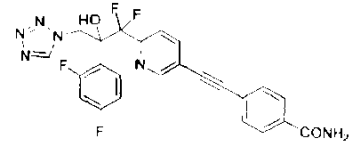
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

83 **Yöntem A** 2.536 487 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

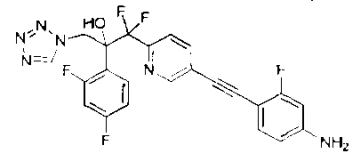
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

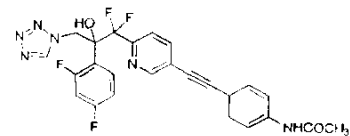
mL/dakika



84 **Yöntem F** 7.833 511 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Eclipse



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

XDB C-18
(150 X 4.6
mm, 5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 5mM
NH₄OAc

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika

85* **Yöntem A** 2.797 520 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

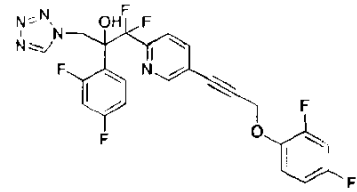
Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Oranı:

0.50

mL/dakika

86* **Yöntem C** 2.876 550 (M- RasemikH)⁻**Kolon,****Tip,****boyut:**

Acquity

UPLC

BEH C-18

(2.1 X 50

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

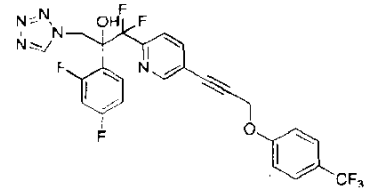
(Aköz)

Akış

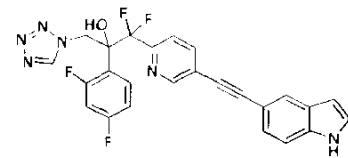
Oranı:

0.50

mL/dakika

87 **Yöntem C** 2.591 493 Rasemik**Kolon,****Tip,****boyut:**

Acquity



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

UPLC
BEH C-18
(2.1 X 50
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025

TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

88 **Yöntem C** 2.923 577 Rasemik

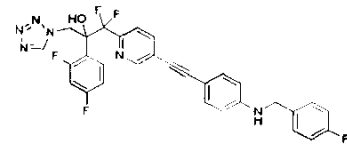
Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
UPLC
BEH C-18
(2.1 X 50
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

89 **Yöntem A** 2.857 492 (M- Rasemik
H)⁻

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

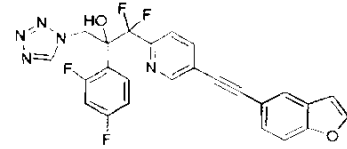
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



90 **Yöntem A** 2.910 536 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

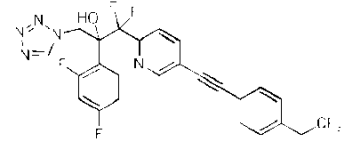
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



91	Yöntem A	2.555	579	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

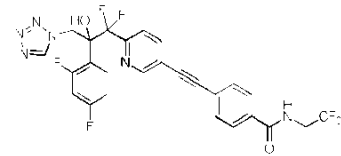
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

92 **Yöntem A** 2.451 551 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

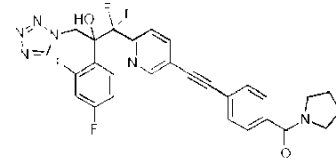
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

93	Yöntem A	3.096	578	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

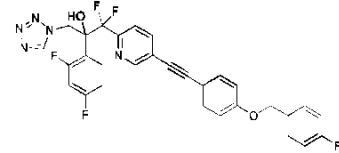
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



94	Yöntem A	2.568	585	Rasemik	
----	-----------------	-------	-----	---------	--

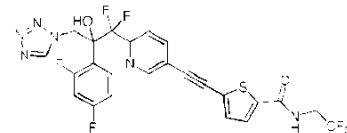
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

95 **Yöntem A** 2.591 583 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

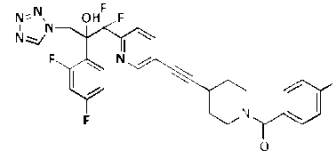
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

96 **Yöntem A** 2.682 557 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

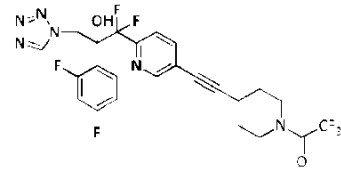
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

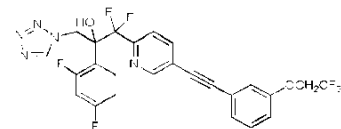
mL/dakika



97 **Yöntem A** 2.910 552 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

98 **Yöntem A** 2.571 579 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

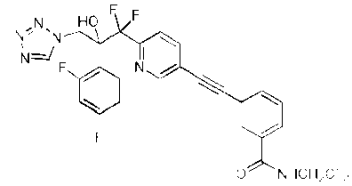
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

99 **Yöntem A** 2.792 454 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

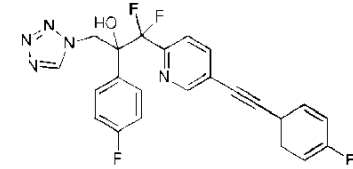
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



100 **Yöntem A** 2.932 585 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

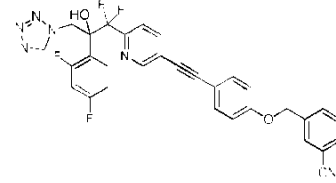
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



101	Yöntem A	3.236	644	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

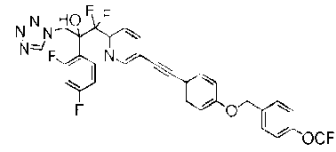
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

102 **Yöntem A** 2.987 603 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

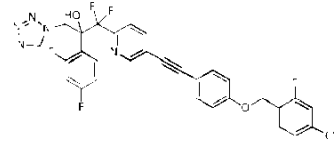
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

103	Yöntem A	2.924	603	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

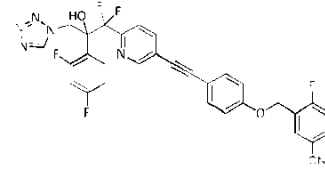
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



104	Yöntem A	3.283	644	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

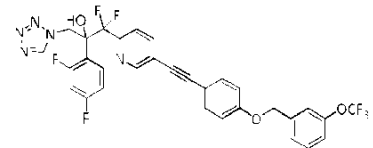
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

105 **Yöntem A** 3.128 596 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

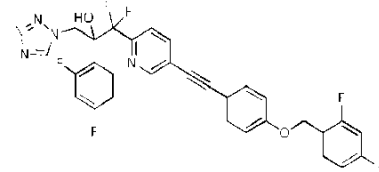
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

106	Yöntem A	3.123	596	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

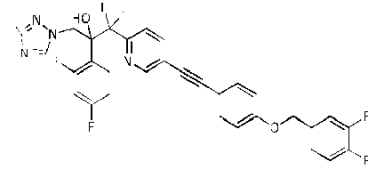
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

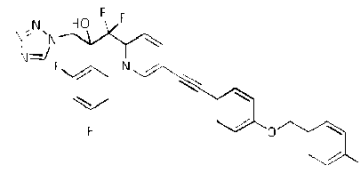
mL/dakika



107	Yöntem A	3.252	594	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,
Tip,
boyut:

Acquity



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

108	Yöntem A	3.264	612	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

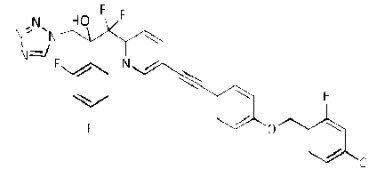
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

109 **Yöntem A** 2.605 617 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

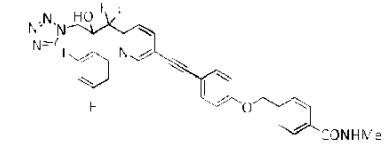
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



110 **Yöntem A** 2.781 586 Rasemik

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

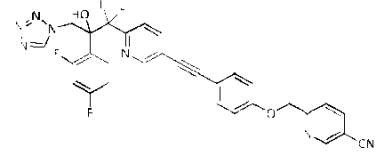
Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika



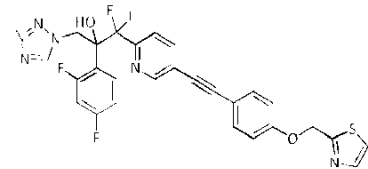
111	Yöntem A	2.749	567	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

112 **Yöntem A** 3.002 603 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

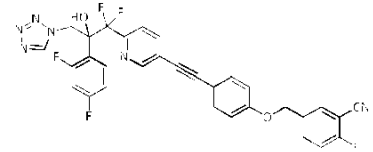
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

113	Yöntem A	3.129	596	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

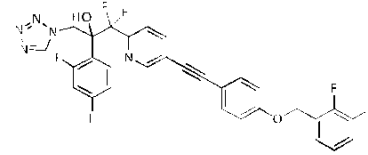
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



114*	Yöntem F	11.68	518	Rasemik	
------	-----------------	-------	-----	---------	--

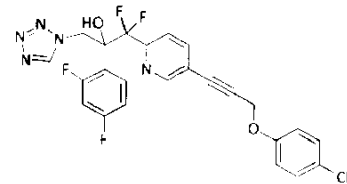
Kolon,**Tip,****boyut:**

Eclipse

XDB C-18

(150 X 4.6

mm, 5µm)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 5mM

NH₄OAC

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

115*	Yöntem A	2.685	527	Rasemik	
------	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,Tip, **boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

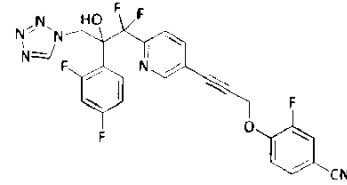
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



116*	Yöntem A	2.656	527	Rasemik	
------	-----------------	-------	-----	---------	--

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	------------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

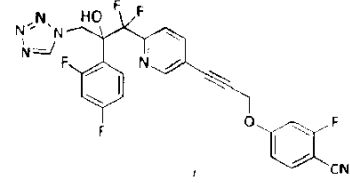
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



117* **Yöntem A** 2.925 536 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

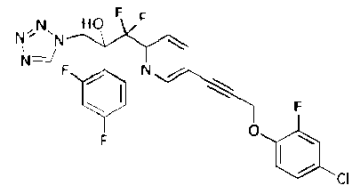
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

118*

Yöntem A

2.913 534

Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

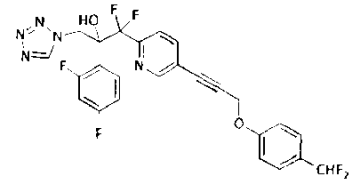
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

119	Yöntem A	2.711	611	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

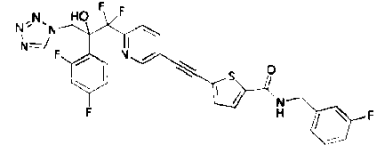
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



120	Yöntem A	2.674	618	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

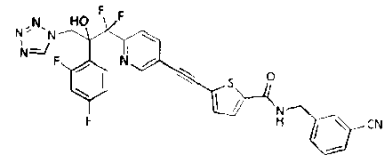
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

121 **Yöntem A** 2.624 616 (M- Rasemik
H)⁻

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

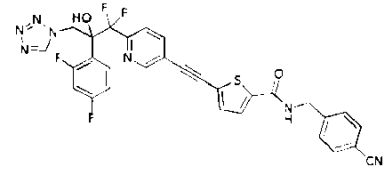
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

125	Yöntem A	2.532	671	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

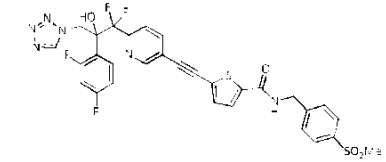
Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

126	Yöntem A	3.243	603	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

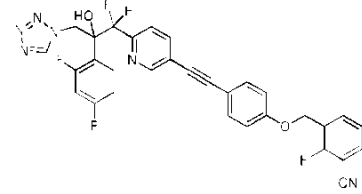
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



127	Yöntem A	3.198	603	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

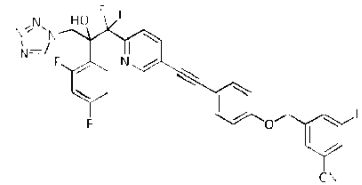
BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

128 **Yöntem A** 1.893 461 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

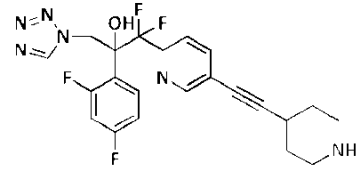
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

mL/dakika

129	Yöntem A	2.936	619	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

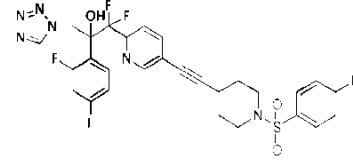
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



130	Yöntem A	2.974	602	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

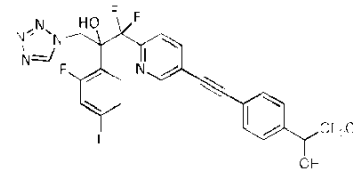
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

131 **Yöntem A** 2.943 603 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

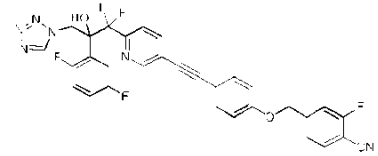
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

132 **Yöntem A** 3.335 619 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

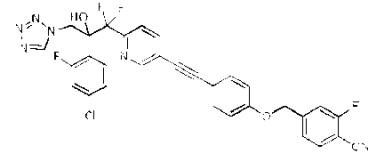
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

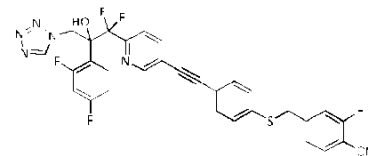
mL/dakika



133 **Yöntem A** 3.224 619 Rasemik

**Kolon,
Tip,
boyut:**

Acquity



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:
%0.025
TFA
(Aköz)

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

134 **Yöntem A** 2.674 635 Rasemik

Kolon,
Tip,
boyut:

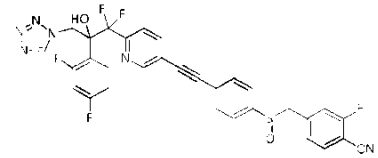
Acquity
BEH C-18
(50 X 2.1
mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:
Asetonitril

Solvent B:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

135 **Yöntem A** 2.811 649 (M- Rasemik
H)⁻

Kolon,Tip

, boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

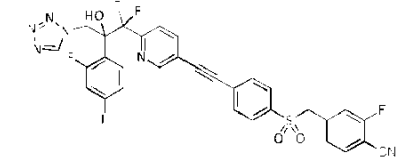
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



136 **Yöntem A** 2.906 585 Rasemik

Kolon,

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

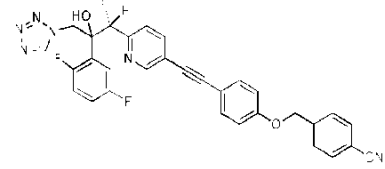
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



137	Yöntem A	3.022	601	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

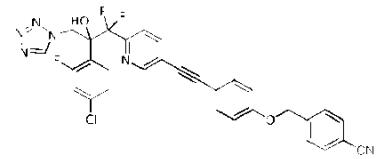
(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

138**Yöntem A**

3.251 601

Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

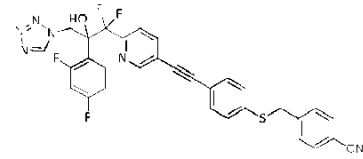
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

139	Yöntem A	2.828	586	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

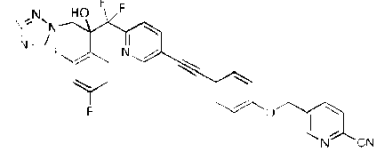
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



140	Yöntem A	2.447	665	-	
-----	-----------------	-------	-----	---	--

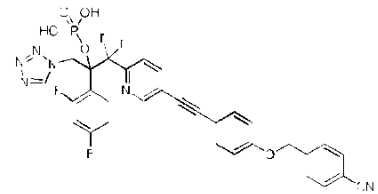
Kolon,Tip**, boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

141	Yöntem A	2.752	611	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

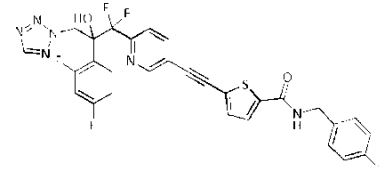
TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

mL/dakika

142	Yöntem A	2.979	585	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil**Faz:**

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

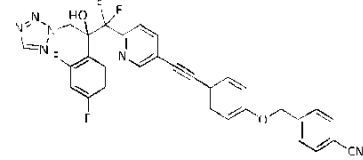
(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika



143	Yöntem A	2.990	603	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

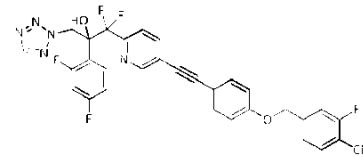
Kolon,**Tip,****boyut:**

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil

Faz:

Solvent A:

Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)

Akış

Oranı:

0.50

mL/dakika

144 **Yöntem A** 2.234 529 (+)

Kolon,

Tip,

boyut:

Acquity

BEH C-18

(50 X 2.1

mm, 1.7 µ)

Mobil

Faz:

Solvent A:

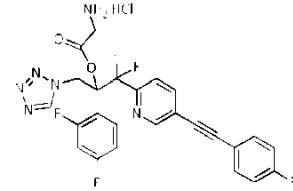
Asetonitril

Solvent B:

%0.025

TFA

(Aköz)



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-------------------------------------	------

Akış
Oranı:
0.50
mL/dakika

145 **Yöntem F** 8.670 600 (+)

Kolon,

Tip,

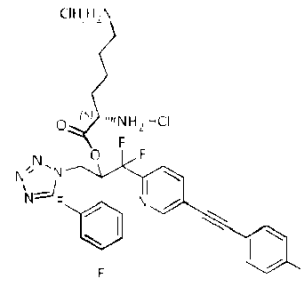
boyut:

Eclipse
XDB C-18
(150 X
4.63 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 5mM
NH₄OAC

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



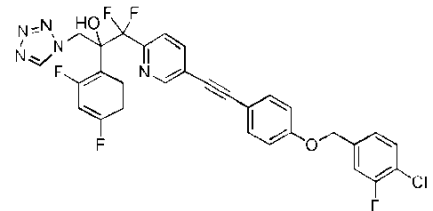
146 **Yöntem M** 13.20 613 Rasemik

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

147	Yöntem M	19.90	636	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

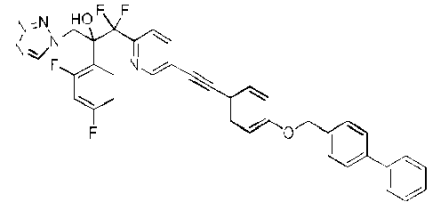
NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

148	Yöntem M	12.30	574	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

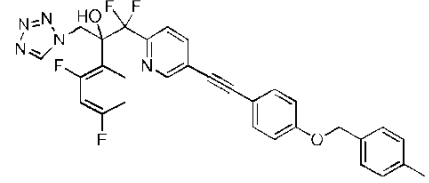
Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-------------------------------------	------

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



149 **Yöntem M** 16.90 588 Rasemik

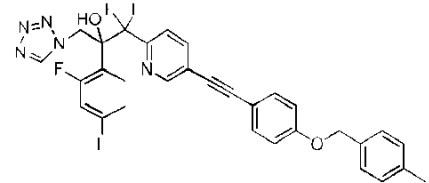
**Kolon,
Tip,
boyut:**

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) ⁺	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------	------

150	Yöntem M	7.60	610	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

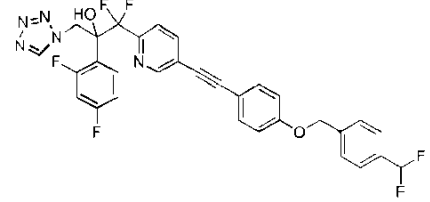
B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



(+)-150	Yöntem N	20.66	610	[α] _D ²³ = See above	
	Kolon,	9		+12.0° (c 0.1	
	Tip,			MeOH)	

boyut:

Chiralpak

IA (250 X

10 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: %15

EtOH

Mobil Faz

B: %30

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	--------------------------	-----------------------------------	------

IPA

Mobil Faz

C: %55

hekzan

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

151	Yöntem M	21.20	628	Rasemik	
-----	-----------------	-------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

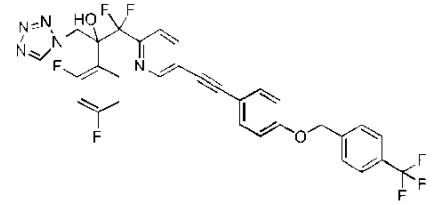
B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

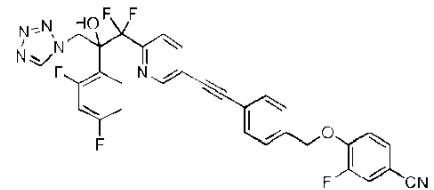
mL/dakika



152	Yöntem M	5.90	603	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika

153 **Yöntem M** 6.30 603 Rasemik

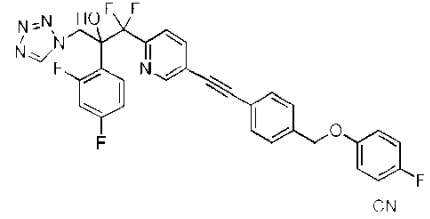
**Kolon,
Tip,
boyut:**

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



154 **Yöntem M** 6.30 626 Rasemik

Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-18 (150 X 4.6 mm, 5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

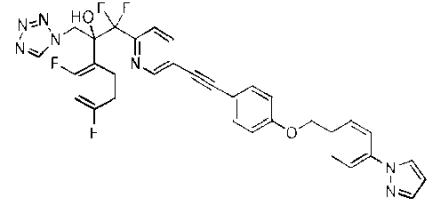
B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



155	Yöntem M	5.30	585	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-18 (150 X 4.6 mm, 5µm)

Mobil Faz

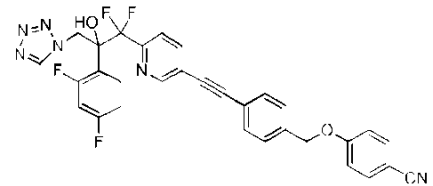
A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

158	Yöntem M	15.2	627		
-----	-----------------	------	-----	--	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

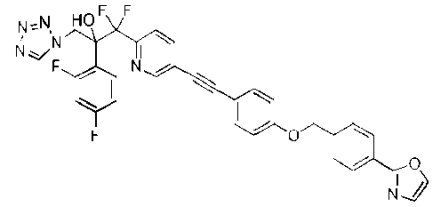
B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



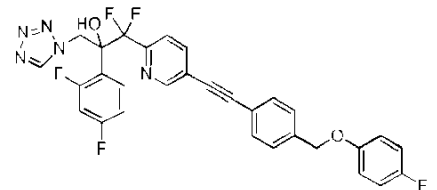
159	Yöntem M	12.0	578	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

160	Yöntem M	14.6	596	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

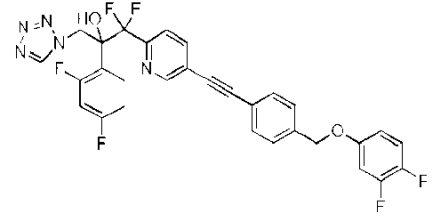
NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

161	Yöntem M	20.1	610	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,**Tip,**

örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya a /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-------------------------------------	------

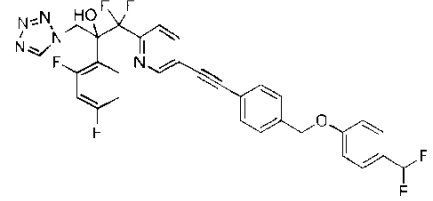
boyut:

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



162	Yöntem M	16.2	601	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

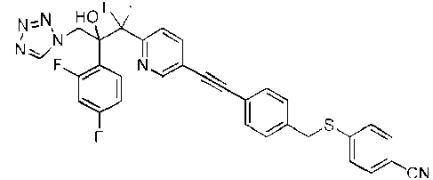
Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-
18 (150 X
4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

163	Yöntem M	12.9	591	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

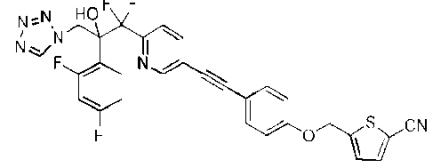
B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika



164	Yöntem M	12.5	603	Rasemik	
-----	-----------------	------	-----	---------	--

Kolon,

Tip,

boyut:

Sunfire C-

18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

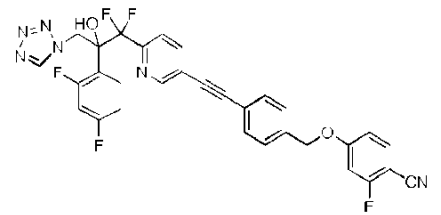
Mobil Faz

A: ACN

Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂



Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H) (RT)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
-------------------	-----------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------------	------

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

165 **Yöntem M** 38.0 613 Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

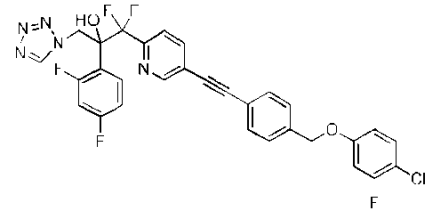
18 (150 X

4.6 mm,

5µm)

Mobil Faz

A: ACN



Mobil Faz

B: 50 mM

NH₄HCO₂

Akış

Oranı: 1.0

mL/dakika

166 **Yöntem M** 13.9 585 Rasemik

Kolon,**Tip,****boyut:**

Sunfire C-

18 (150 X

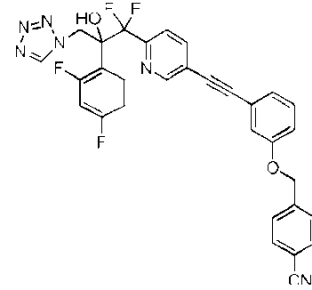
Örnek numarası	HPLC Yöntemi	HPLC C (RT)	MS(ESI) (M+H)	Stereokimya /Optik Rotasyon	Yapı
----------------	--------------	-------------	---------------	-----------------------------	------

4.6 mm,
5µm)

Mobil Faz
A: ACN

Mobil Faz
B: 50 mM
NH₄HCO₂

Akış
Oranı: 1.0
mL/dakika



Yöntem Spesifikasyonları

Yöntem A:

Kolon, Tip, Boyut:

Acquity BEH C-18 (50 X 2.1 mm, 1.7 µ)

Mobil faz:

Solvent A: Asetonitril

Solvent B: %0.025 TFA (Aköz)

Akış oranı: 0.50 mL/dakika

Yöntem C:

Kolon, Tip, Boyut:

Yöntem B:

Kolon, Tip, Boyut:

ChiralPak IC, 250 X 4.6mm, 5 µ

Mobil faz A: n-Hekzan

Mobil faz B: IPA

A: B:: 50:50

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem D:

Kolon, Tip, Boyut:

Acquity UPLC BEH C-18 (2.1 X 50 mm, 1.7 μ) X-Terra RP-18 (50 X 4.6 mm, 5 μ m)

Mobil faz A: ACN: THF (80:20)

Mobil faz:

Mobil faz B: su içinde %0.1 TFA

Solvent A: Asetonitril

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Solvent B: %0.025 TFA (Aköz)

Akış oranı: 0.50 mL/dakika

Yöntem E:

Yöntem F:

Kolon, Tip, Boyut:

Kolon, Tip, Boyut:

Eclipse XDB C-18 (150 X 4.6 mm, 5.0 μ m)

Eclipse XDB C-18 (150 X 4.63 mm, 5 μ m)

Mobil faz A: ACN

Mobil faz A: ACN

Mobil faz B: %0.1 Aköz TFA

Mobil faz B: 5mM NH₄OAC

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem G:

Yöntem H:

Kolon, Tip, Boyut:

Kolon, Tip, Boyut:

ChiralPak IC, 250 X 4.6mm, 5 μ

Luna C-18 (150 X 2.0 mm, 5.0 μ m)

Mobil faz A: n-Hekzan içinde %0.1 TEA

Mobil faz A: ACN

Mobil faz B: Etanol

Mobil faz B: su içinde %0.1 TFA

A: B:: 70:30

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem I:

Yöntem J:

Kolon, Tip, Boyut:

Kolon, Tip, Boyut:

ChiralPak IC, 250 X 4.6mm, 5 μ

ChiralPak IA, 250 X 4.6mm, 5 μ

Mobil faz A: n-Hekzan

Mobil faz A: n-Hekzan

Mobil faz B: Etanol

Mobil faz B: Etanol

Yöntem I:

A: B:: 80:20

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem K:**Kolon, Tip, Boyut:**

ChiralPak IA, 250 X 4.6mm, 5 µ

Mobil faz A: n-Hekzan içinde %0.1 DEA

Mobil faz B: Metanol

A: B:: 80:20

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem M:**Kolon, Tip, Boyut:**

Sunfire C-18 (150 X 4.6 mm, 5µm)

Mobil faz A: ACN

Mobil faz B: 50 mM NH₄HCO₂

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem N:**Kolon, Tip, Boyut:**

Chiralpak IA (250 X 10 mm, 5µm)

Mobil faz A: %15 EtOH

Mobil faz B: %30 IPA

Mobil faz C: %55 hekzan

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem J:

A: B:: 75:25

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Yöntem L:**Kolon, Tip, Boyut:**

ChiralPak IC, 250 X 4.6mm, 5 µm

Mobil faz A: n-Hekzan içinde %0.1 DEA

Mobil faz B: Etanol

A: B:: 60:40

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Örnek 167: Metalloenzim aktivitesi

A. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC)

Bileşikler, standardize bir prosedür (CLSI M27-A2) kullanılarak *C. albicans* mantarının yaygın suşlarının büyümesini inhibe etme kapasiteleri yönünden değerlendirilmiştir.

5

Test bileşiklerinin ve standartların stok solüsyonları 1600 µg/mL'de (*C. albicans*) DMSO içinde hazırlanmıştır. Bileşiklerin on bir, seri yarı dilüzyonları, RPMI + MOPS içinde 96 gözlü plakalarda hazırlanmıştır. Analiz konsantrasyon aralıkları, 1 - 0.001 µg/mL'dir (*C. albicans*). *C. albicans* hücre süspansiyonları hazırlanmıştır ve her göze mililitre başına yaklaşık 3.7×10^3 koloni oluşturan birim (cfu/mL) olan konsantrasyonlarda eklenmiştir. Tüm test, iki kopya halinde yapılmıştır. Aşılınmış plakalar, $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de yaklaşık 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon tamamlandığında her plakanın gözleri, fungal büyüme varlığı yönünden görsel olarak değerlendirilmiştir.

10

15

Flukonazol ve test bileşikleri için MIC, büyümenin önemli ölçüde azaldığı (yaklaşık %50 azalma) konsantrasyon olmuştur. Vorikonazol için MIC, *C. albicans* büyümesini %50 (CLSI, M27-A2 başına) azaltan konsantrasyon olmuştur. QC amacıyla *C. krusei* izolatı ATCC 6258 (4.0×10^3 cfu/mL) VOR analizine dahil edilmiştir. Bu izolat, vorikonazole karşı takip eden büyüme sergilememiştir, bu nedenle MIC, büyümenin tamamen inhibe edildiği konsantrasyon olmuştur.

20

A. fumigatus MIC değerleri, 64 - 0.062 µg/mL (CLSI M38-A2) konsantrasyon aralığında CLSI kılavuları takip edilerek %50 ve %100 büyüme inhibisyonunda belirlenmiştir.

25

Sonuçlar: Antifungal Aktivite

Örnek	Candida MIC*	Aspergillus MIC
2	0.004	8
5	0.016	8
9	≤ 0.001	0.5
101	0.25	2
108	0.062	4
Vorikonazol	0.016	0.25

Örnek**Candida MIC*****Aspergillus MIC**

* *Candida albicans* MIC50 (medyan inhibitör konsantrasyon) değerleri, ug/mL cinsinden ifade edilir; *Aspergillus fumigatus* MIC50 değerleri, ug/mL cinsinden ifade edilir.

Mevcut buluş bileşikleri, standart 4 günlük bir fare modelinde *A. fumigatus* büyümesini inhibe eder. Örneğin 4 günden her birinde 20 mg/kg'de oral Bileşik (-)-9 uygulaması, fare böbrek fungal yükünü kontrole göre %84 azaltmıştır.

5

Mevcut buluş bileşikleri, bitkileri fungal enfeksiyondan korumak üzere (*in vitro* ve *in planta*) *Septoria* ve *Puccinia* büyümesini inhibe eder. Örneğin Bileşikler **2**, **3** ve **21**, standart bir *Septoria tritici* MIC analizinde assay (ATCC 26517, CLSI protokolü) MIC = 0.25-1.0 ug/mL olan bir aralık sergiler. Mevcut buluş bileşikleri örneğin Bileşik 2, 50 ppm'de *in planta* olarak uygulandığında *Septoria* ve *Puccinia* patojenlerine karşı fungal büyümeden koruma sağlar.

10