

ÖZET**TRK-İNHİBE EDEN BİLEŞİĞİN ASİT EKLENMİŞ TUZU**

Trk-ilişkili hastalıklar için bir profilaktik ve/veya terapötik ajan sağlamak için, mevcut
5 buluş selektif bir Trk-inhibe edici aktiviteye sahip olan ve ısrarlı bir şekilde NGF
vasküler hiper permeabiliteyi inhibe eden ve bir ilaç etkileşimine sahip olmayan ve
buna ilaveten de serbest bazlara karşın çözünürlük ve absorbe edilebilirlikte
mükemmel olan bir bileşik sağlamaktadır. Mevcut buluşun bileşiği selektif bir Trk-inhibe
10 edici aktiviteye sahip olan ve ısrarlı bir şekilde NGF vasküler hiper permeabiliteyi inhibe
eden ve bir ilaç etkileşimine sahip olmayan ve buna ilaveten de serbest bazlara karşın
çözünürlük ve absorbe edilebilirlikte mükemmel olan bir bileşiktir ve bundan dolayı da
Trk-ilişkili hastalıklar için bir profilaktik ve/veya terapötik ajandır.

İSTEMLER

1. Aşağıdakilerden seçilen bir asit-ilave tuzu olan bir tuz:

- 5
- 1) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-toluensülfonat,
- 2) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonat,
- 10
- 3) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonat,
- 4) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid,
- 5) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidrobromür,
- 15
- 6) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-toluensülfonat),
- 7) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonat,
- 8) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonat,
- 20
- 9) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorid,
- 10) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-toluensülfonat,
- 25
- 11) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre benzensülfonat,
- 12) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonat ve
- 13) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorid.
- 30

2. İstem 1'e göre tuz olup, özelliği asit-ilaveli tuzun aşağıdakiler olmasıdır,

- 35
- 1) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-toluensülfonat,

- 2) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonat,
- 3) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonat,
- 5 4) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid,
- 6) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-toluensülfonat),
- 7) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonat,
- 10 8) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonat,
- 9) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorid,
- 15 12) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonat veya
- 13) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorid.

20 3. İstem 2'ye göre tuz olup, özelliği tuzun bir kristal olmasıdır.

4. İstem 1'e göre tuz olup, özelliği asit-ilaveli tuzun aşağıdakiler olmasıdır:
- 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-toluensülfonat veya
- 25 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre benzensülfonat.

5. İstem 3'e göre kristal olup, özelliği söz konusu kristalin aşağıdakilerden seçilmesidir:

30

6.35, 7.74, 9.98, 11.08, 11.42, 12.68, 13.22, 14.83, 15.42, 15.98, 16.89, 17.33, 17.86, 18.29, 19.00, 19.46, 20.56, 20.92, 21.47, 22.04, 23.82 ve 24.49'dan seçilen, bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip, 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-

- 5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-toluensülfonat'ın bir kristali;
6.77, 7.78, 10.26, 11.20, 11.50, 13.54, 15.65, 16.02, 17.13, 18.01, 18.41, 18.70, 19.52, 20.25, 20.64, 21.65, 21.95, 22.66, 23.49 ve 24.57'den seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonat'ın bir kristali;
- 5
- 4.63, 7.04, 9.33, 14.11, 18.74, 20.43, 21.35, 23.31 ve 24.80'den seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonat'ın bir kristali;
- 10
- 4.60, 5.95, 7.06, 7.75, 9.38, 10.19, 11.82, 12.21, 13.01, 15.27, 17.81, 18.49, 18.79, 19.89, 20.52, 21.12, 21.96, 22.51, 23.67 ve 24.54'ten seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid'in bir kristali;
- 15
- 6.11, 6.29, 7.76, 9.65, 10.18, 12.30, 12.57, 13.23, 13.59, 14.05, 14.85, 15.47, 16.94, 17.98, 18.52, 18.79, 19.32, 20.58, 21.25, 21.55, 22.11, 22.73, 23.20 ve 24.36'dan seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-toluensülfonat)'ın bir kristali;
- 20
- 5.99, 6.71, 7.78, 10.08, 10.42, 11.93, 12.53, 12.96, 13.41, 14.15, 15.16, 15.55, 16.03, 16.93, 17.52, 17.95, 18.63, 18.91, 19.50, 20.18, 20.73, 21.43, 22.43, 22.84, 23.60 ve 23.97'den seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonat'ın bir kristali;
- 25
- 5.30, 5.93, 8.91, 9.34, 9.64, 10.55, 11.77, 12.52, 12.92, 13.72, 14.25, 15.47, 15.91, 16.87, 17.87, 18.77, 19.30, 19.62, 20.77, 21.23, 21.61, 22.47, 23.36, 23.78 ve 24.51'den seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonatın bir kristali;
- 30
- 35

- 6.03, 6.84, 8.30, 9.87, 12.52, 13.70, 13.93, 14.90, 15.88, 18.31, 19.81, 20.94, 22.47, 22.89 ve 24.08'den seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ 'de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorid'in bir kristali;
- 5.42, 8.64, 8.97, 9.64, 10.39, 11.85, 13.13, 16.02, 16.27, 16.89, 17.39, 18.19, 19.53, 20.49, 20.83, 21.89, 22.59 ve 23.90'dan seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ' de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonat'ın bir kristali; ve
- 5.63, 10.37, 10.73, 11.29, 12.30, 12.73, 13.68, 14.03, 14.53, 16.07, 16.64, 17.93, 18.66, 18.91, 19.89, 20.76, 21.35, 22.52, 22.84, 24.33 ve 24.74'ten seçilen bir toz x-ışını kırınım spektrumunda, 2θ' de en az iki veya daha fazla pike sahip 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorid'in bir kristali.

6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre tuz içeren bir farmasötik bileşim.
7. Trk-ilişkili bir hastalığın profilaksi ve/veya tedavisinde kullanılmasına yönelik istem 6'ya göre bileşim olup, özelliği Trk-ilişkili hastalığın ağrı, pruritus, alt üriner sistem disfonksiyonu, astım, alerjik rinit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Chagas hastalığı veya kanser olmasıdır.
8. İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşim olup, özelliği ağrının osteoartrit ağrısı, kanser ağrısı, kronik bel ağrısı, osteoporoz bel ağrısı, kemik kırığı ağrısı, romatoid arterit ağrısı, nöropatik ağrı, posterpetik ağrı, diyabetik nöropati ağrısı, fibromiyalji, pankreatit ağrısı, interstisyel sistit ağrısı, endometriyozis ağrısı, hassas bağırsak sendromu ağrısı, migren, postoperatif ağrı veya pulpit ağrısı olmasıdır.
9. İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşim olup, özelliği kanserin meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, tiroid kanseri, cilt kanseri, lösemi, tükürük bezi tümörü, nöroendokrin tümör, lenfoma, serebral tümör, nöroblastom, yumurtalık kanseri, pankreatik kanser, mezotelyoma, yemek borusu kanseri, pulmoner

5 sarkoma, medulloblastoma, glioblastom, kolon kanseri, karaciğer kanseri, retinoblastom, böbrek kanseri, mesane kanseri, osteosarkoma, mide kanseri, rahim kanseri, vulvar kanseri, ince bağırsak kanseri, prostat kanseri, safra kanalı kanseri, ureterosal, adrenal kortikal karsinom veya baş ve boyun kanseri olmasındır.

10. Asetaminofen, bir nonsteroid antiinflamatuar ilaç, bir opioid, bir antidepresan, bir antiepileptik ajan, bir N-metil-D-aspartat antagonist, bir kas gevşetici, bir antiaritmik ajan, bir steroid ve bir bisfosfonatın en az birisinden seçilen istemler 10 1 ila 5'ten herhangi birine göre bir tuz kombinasyonunu içeren bir ilaç.

15 11. Bir alkileyici ajan, bir metabolik antagonist, bir anti kanser antibiyotiği, bir anti kanser bitkisel preparasyon, bir hormon ilacı, bir platin bileşik, bir topoizomeraaz inhibitör, bir kinaz inhibitör, bir anti-CD20 antikoru, bir anti-HER2 antikoru, bir anti-EGFR antikoru ve bir anti-VEGF antikorunun en az birisinden seçilen istemler 15 1 ila 5'ten herhangi birine göre bir tuz kombinasyonunu içeren bir ilaç.

20 12. Bir Trk-ilişkili hastalığın profilaksisi ve/veya tedavisinde kullanmak için istemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre tuz olup, özelliği Trk-ilişki hastalığın ağrı, pruritus, alt üriner sistem disfonksiyonu, astım, alerjik rinit, enflamatuar bağırsak hastalığı, Chagas hastalığı veya kanser olmasındır.

25

TARİFNAME

TRK-İNİHİBE EDEN BİLEŞİĞİN ASİT EKLENMİŞ TUZU

TEKNİK SAHA

5

Mevcut buluş Trk-inhibe eden aktivite sergileyen ve profilaksi ve/veya ağrının tedavisinde ve kanserde (bundan böyle bazen "mevcut bileşik" olarak adlandırılacaktır) faydalı olan 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre, 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre veya 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)ürenin asit-ilaveli tuzları ve bunun bir kristal tuzu ve bunun bir farmasötik bileşimi ile ilgilidir.

15

TEKNİĞİN ALT YAPISI

Tropomiosin reseptör kinaz (bundan böyle "Trk" olarak kısaltılmaktadır) ailesi reseptör tirozin kinazlar olarak sınıflandırılmaktadır ve sinir gelişim faktörünün (bundan böyle NGF olarak kısaltılmaktadır) bir yüksek duyarlılık reseptörü olan TrkA, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofinin (bundan böyle NT-4/5 olarak kısaltılmaktadır) yüksek duyarlılık reseptörü olan TrkB ve NT-3'ün bir yüksek duyarlılık reseptörü olan TrkC'yi içermektedir. Trk reseptörlerinin hepsi sinir dokularında yüksek derecede ifade edilmektedir ve sinir hücrelerinin işlevlerinin farklılaştırılmasında ve tesis edilmesinde rol oynamaktadır (bakınız Patent Olmayan doküman 1). Aynı zamanda, NGF tarafından periferik sinirlerde TrkA'nın aktivasyonunun hiperaljeziyi başlattığı bilinmektedir (bakınız Patent Olmayan Doküman 2), anti-NGF antikolları kullanılan klinik ve klinik olmayan test sonuçlarına dayalıdır veya düşük moleküler ağırlıklı Trk inhibitörleri kullanılan klinik olmayan test sonuçlarına dayalıdır, TrkA'nın müdahalesi bunlarda raporlanmıştır, osteoarteritin nosiseptif ağrısı, kronik bel ağrısı, romatoid arterit, kemik kırığı, interstisyel sistit ve kronik pankreatit, nöropatik ağrı aynı zamanda da yukarıda açıklanan ağrılar ile birleşmiş kanser ağrısı (bakınız Patent Olmayan Dokümanlar 3 ila 10). Buna ilaveten, Trk reseptörleri örneğin nöroblastoma, tiroid kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, pankreatik kanser, kolon kanseri, prostat kanseri vb. gibi kanser hücreleri üzerinde ifade edilmektedir ve kanser hücrelerinin çoğalması, migrasyonu ve metastası olasılığı da ayrıca bildirilmektedir. Özellikle, TrkA veya TrkC bir MPRIP, CD74, TPM3, TPR, TFG veya ETV6 geni ile birlikte TrkA veya

TrkC'nin füzyonundan elde edilen kaynaşmış genler tiroid kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri veya benzerine yakalanmış hastaların bir parçasından bulunmaktadır. Bu türde kaynaşmış bir gene sahip olan kanserde, Trk kinazın daima aktive edildiği ve Trk-inhibe edici aktiviteye sahip bir bileşiğin kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir. Buna ilaveten, Trk reseptörü ayrıca örneğin mast hücreleri, eozinofiller vb. gibi enflamatuvar hücreleri, örneğin T hücreleri, B hücreleri vb. gibi immunokompetan hücreler ve keratinositler ve benzeri ifade edilmektedir ve örneğin, ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb. gibi enflamatuvar hastalıklarda, örneğin astım, rinit, atopik dermatit gibi alerjik hastalıklarda ve örneğin psöriyaziz gibi diğer hastalıklarda, (bakınız Patent Olmayan Dokümanlar 11 ila 15) potansiyel olarak müdahil olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı, Trk-inhibe eden aktiviteye sahip bileşikler olası bir şekilde nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı ve her iki ağrıyı birleştiren ağrı, kanser, enflamatuvar hastalıklar, alerjik hastalıklar, psöriyaziz ve benzerinin tedavisinde uygulanabilmektedir.

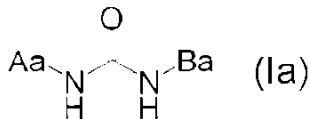
15

Yukarıdakilerin ışığında, Trk inhibe edici ilaçların oluşturulması durumunda, Trk inhibitörlerinin ağrı ve benzeri için profilaktik ve/veya terapötik ajanların yeni türlerini sağlayabilmesi beklenmektedir.

20 Bu sırada, Patent Dokümanı 1 insanda veya diğer bir memelide tirozin kinaz ile düzenlenen bir hastalığın tedavi edilmesi veya önlenmesi için bir yöntemden bahsetmektedir, yöntem buna ihtiyacı olan bir insana veya diğer bir memeliye, aşağıdaki formülün (Ia) bir bileşiğinin, bunun bir tuzunun, bunun bir izomerinin veya bunun bir ön ilacının verilmesini içermektedir.

25

Genel formül (Ia) aşağıdaki gibidir:



30 formülde,

Aa aşağıdaki (i) ila (iii) ve benzerini içeren gruptan seçilmektedir:

(i) Ra¹, ORa¹, bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş fenil;

(ii) Ra^1 , ORa^1 , bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş naftil; ve

(iii) Ra^1 , ORa^1 , bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş, O, N ve S'den oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmiş 1 ila 3 hetero atoma sahip 5-ila 6 elemanlı bir monosiklik heteroaril grup; ve

Ba aşağıdaki (i) ila (iii) ve benzerini içeren gruptan seçilmektedir:

(i) -La-Ma, a C_1-C_5 lineer veya dallanmış alkil, bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş fenil;

(ii) -La-Ma, a C_1-C_5 lineer veya dallanmış alkil, bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş naftil; ve

(iii) - La-Ma, a C_1-C_5 lineer veya dallanmış alkil, bir halojen ve benzerinden oluşan bir gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş O, N ve S'den oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 hetero atoma sahip bir 5- ila 6-elemanlı monosiklik heteroaril grup;

La $-(CH_2)_{ma}-O-(CH_2)_{la}-$, $-(CH_2)_{ma}-C(O)-(CH_2)_{la}-$ ve benzerini içeren gruptan seçilmektedir, burada değişkenler ma ve la 0 ila 4'ten bağımsız bir şekilde seçilmiş bir tamsayıdır;

Ma aşağıdaki (i) ila (iii) ve benzerini içeren gruptan seçilmektedir:

(i) Ra^1 , ORa^1 , bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş fenil;

(ii) Ra^1 , ORa^1 , bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş naftil; ve

(iii) Ra^1 , ORa^1 , bir halojen ve benzerinden oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmiş O, N ve S'den oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 hetero atoma sahip 5- ila 6- elemanlı bir monosiklik heteroaril;

burada Ra^1 (a) hidrojen, (b) bir C_1-C_6 alkil, (c) fenil, (d) her birinin O,N ve S'den oluşan gruptan seçilmiş 1 ila 4 hetero atoma sahip olduğu, bir 5- ila 6-elemanlı monosiklik

heteroaril veya bir 8- ila 10-elemanlı bisiklik heteroaril, (e) bir C_1-C_3 alkil-fenil ve (f) O, N

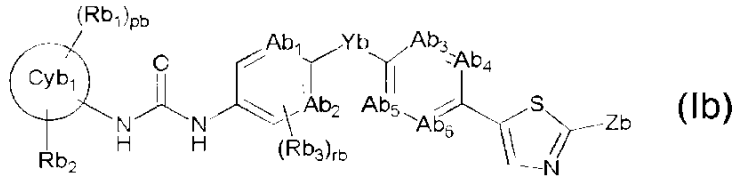
ve S'den oluşan gruptan seçilmiş 1 ila 4 hetero atoma sahip bir alkil-heteroaril'den oluşan gruptan bağımsız bir şekilde seçilmektedir; ve burada Ra¹ hidrojen değildir, o halde Ra¹ bir C₁-C₅ linear, dallanmış veya siklik alkil, bir C₁-C₃ alkoksi, hidroksi, amino, bir C₁-C₃ alkilamino, bir C₂-C₆ dialkilamino, bir halojen, siyano ve nitro içeren gruptan bağımsız bir şekilde seçilmiş 1 ila 3 substitüen ile isteğe bağlı olarak substitüe edilmektedir; ve grupların tanımları kısmen özetlenmiştir.

Patent Dokümanı 1 bileşiğin içinde KDR'yi inhibe ettiğinden bahsetmektedir ve özellikle retinopati veya prematüritenin retinopatisi olan, insanda veya diğer memelilerde VEDG indüklü sinyal transdüksiyon yolları aracılı hastalıkların tedavisinin bir yönteminde kullanılmaktadır. Ancak, yukarıdaki patent dokümanında bahsedilen bileşiğin Trk-inhibe edici aktiviteye sahip olduğundan bahsetmemektedir veya öne sürmemektedir ve yukarıdaki patent dokümanı özellikle mevcut bileşikten bahsetmemektedir.

Buna ilaveten, Patent Dokümanı 2 aşağıdaki formül (Ib) veya bunun bir tuzu ve aktif içerik olarak bunu içeren bir ilaç ile temsil edilen bir Trk-inhibe edici bileşikten bahsetmektedir.

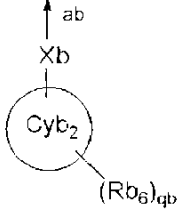
Genel formül (Ib) aşağıdaki gibidir:

20

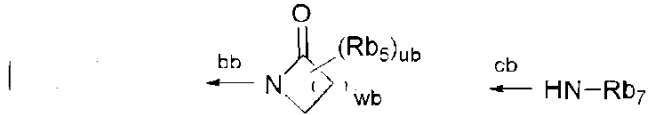


Formülde, Cyb₁ halkası bir C₃-C₁₀ monosiklik karbon halkası veya bisiklik karbon halkası veya bir 4- ila 10-elemanlı monosiklik heterosiklik halka veya bisiklik heterosiklik halkayı temsil etmektedir; Rb₁ bir halojeni, bir halojen ile substitüe edilebilen bir C₁-C₆ alkil grubu ve benzerini temsil etmektedir; Rb₂ (1) (i) bir halojen, (ii) bir hidroksil grup ve benzerinden oluşan gruptan seçilmiş bir substitüen ile substitüe edilebilen bir C₁-C₆ alkil grubu, (2) bir hidrojen atom, (3) bir hidroksil grup, (4) bir karboksil grup, (5) bir amino grup, (6)

25



- veya benzerini temsil etmektedir; ok ab Cyb_1 halkasına bağlanmayı temsil etmektedir;
- 5 Xb bir bağ, bir oksijen atomu, C=O veya NH'yi temsil etmektedir; Cyb_2 halkası bir C_3 - C_{10} monosiklik karbon halkasını veya bisiklik karbon halkasını veya bir 4- ile 10- elemanlı monosiklik heterosiklik halkayı veya bisiklik heterosiklik halkayı temsil etmektedir; Rb_6 (1) (i) bir halojen, (ii) bir hidroksil grup ve benzerinden oluşan gruptan seçilmiş bir substitüen ile substitüe edilebilen bir C_1 - C_6 alkil grubu, (2) bir halojeni, (3)
- 10 bir C_1 - C_4 alkoksi grubu veya benzerini temsil etmektedir; Ab_1 ve Ab_2 'nin her biri bağımsız bir şekilde = CRb_3 -, =CH- veya =N-'yi temsil etmektedir; Ab_3 , Ab_4 , Ab_5 ve Ab_6 'nın her biri bağımsız bir şekilde = CRb_4 - veya =N-'yi temsil etmektedir; Rb_3 bir halojen veya benzerini temsil etmektedir; Rb_4 bir halojen veya benzerini temsil etmektedir; Yb oksidize edilebilen bir oksijen atomu, bir sülfür atomu, bir metilen grubu veya C=O'yu temsil etmektedir; Zb ise aşağıdakini
- 15



- veya benzerini temsil etmektedir; Rb_5 bir halojen, bir hidroksil grup bir hidroksik grup ile substitüe edilebilen bir C_1 - C_4 alkil grubu temsil etmektedir; Rb_7 'nin her biri bağımsız bir
- 20 şekilde bir halojen, bir hidroksil grup ve benzeri, bir hidrojen atomu veya benzerinden oluşan gruptan seçilmiş bir substitüen ile substitüe edilebilen bir C_1 - C_6 alkil grubu temsil etmektedir; bb ve cb okları ve benzeri tiyazol halkasına bağlanmayı temsile etmektedir; pb 0 ila 5 arasında bir tam sayıyı temsil etmektedir; qb 0 ila 7 arasında bir tamsayıyı temsil etmektedir; rb 0 ila 2 arasında bir tamsayıyı temsil etmektedir; wb 1 ila 5
- 25 arasında bir tamsayıyı temsil etmektedir; ve ub 0 ila 2 arasında bir tamsayıyı temsil etmektedir, ancak eğer pb, qb, rb ve ub'nin her birisi 2 ila daha fazlası arasında bir tamsayıyı temsil eder ise, o halde Rb_1 , Rb_6 , Rb_3 ve Rb_5 'in her biri bağımsız bir şekilde birbiri ile aynı veya birbirinden farklı olabilmektedir; ve grupların tanımlamaları kısmen özetlenmiştir.

Patent Dokümanı 2 bu bileşiğin içinde Trk'yı inhibe ettiğini anlatmaktadır, burada bu ağrı ve benzeri için bir profilaktik ve/veya terapötik bir ajan olabilmektedir.

Patent Dokümanı 3 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre, 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3 il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre veya 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre'nin asit-ilave edilmiş tuzlarından bahsetmektedir.

10 ALINTI YAPILMIŞ REFERANSLAR

PATENT DOKÜMANLARI

- Patent Dokümanı 1: WO 2003/068228
 15 Patent Dokümanı 2: WO 2013/161919
 Patent Dokümanı 3: EP 2 960 234 A1

PATENT OLMAYAN DOKÜMANLAR

- 20 Patent Olmayan Doküman 1: Annual Review of Biochemistry, Vol. 72, pp.609-642, 2003
 Patent Olmayan Doküman 2: Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 27, pp.85-91, 2006
 Patent Olmayan Doküman 3: New England Journal of Medicine, Vol. 363, pp.1521-
 25 1531, 2010
 Patent Olmayan Doküman 4: Pain, Vol. 152, pp.2248-2258, 2011
 Patent Olmayan Doküman 5: Journal of Urology, Vol. 185, pp.1716-1721, 2011
 Patent Olmayan Doküman 6: Pain, Vol. 116, pp.8-16, 2005
 Patent Olmayan Doküman 7: Bone, Vol. 48, pp.389-398, 2011
 30 Patent Olmayan Doküman 8: Molecular Pain, Vol. 6, p.87, 2010
 Patent Olmayan Doküman 9: Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics, Vol. 322, pp.282-287, 2007
 Patent Olmayan Doküman 10: Gastroenterology, Vol. 141, pp.370-377, 2011
 Patent Olmayan Doküman 11: Expert Opinion Therapeutic Patents, Vol. 19, pp.305-
 35 319,2009

Patent Olmayan Doküman 12: Gut, Vol. 46, pp.670-679, 2000

Patent Olmayan Doküman 13: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, Vol. 10, pp.8-13, 2010

Patent Olmayan Doküman 14: Inflammation and Allergy Drug Targets, Vol. 9, pp. 173-180, 2010

Patent Olmayan Doküman 15: Journal of Investigative Dermatology, Vol. 126, pp. 1719-1727, 2006

Patent Olmayan Doküman 16: Nature Medicine, Vol. 19, pp.1469-1472, 2013

10 **BULUŞUN AÇIKLAMASI**

BULUŞ TARAFINDAN ÇÖZÜLECEK PROBLEMLER

15 Trk-ilişkili hastalıklar için bir profilaktik ve/veya terapötik bir ajan sağlamak için, mevcut buluşun bir problemi de selektif bir Trk-inhibe edici aktiviteye sahip olan ve ısrarlı bir şekilde NGF vasküler hiper permeabiliteyi inhibe eden ve bir ilaç etkileşimine sahip olmayan ve buna ilaveten de serbest bazlara karşı çözünürlük ve absorbe edilebilirlikte mükemmel olan bir bileşiğin geliştirilmesidir. Bu türde özelliklere sahip bir bileşik istenmiştir.

20

PROBLEMLERİ ÇÖZMEK İÇİN ARAÇLAR

Yukarıda bahsedilen problemi çözmek amacıyla, mevcut buluşun mucitleri kapsamlı ve yoğun araştırmalar yapmışlardır. Sonuç olarak, mevcut bileşiğin selektif bir Trk-inhibe edici aktiviteye sahip olan ve ısrarlı bir şekilde NGF vasküler hiper permeabiliteyi inhibe eden ve bir ilaç etkileşimine sahip olmayan ve buna ilaveten de serbest bazlara karşı çözünürlük ve absorbe edilebilirlikte mükemmel olan, mevcut buluşun gerçekleştirilmesine imkân sağlayan bir bileşik olduğu tespit edilmiştir.

30 Mevcut buluşun problemi aşağıdakilerden seçilen bir asit-ilaveli tuz olan bir tuz ile çözülmektedir:

1) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-toluensülfonat,

2) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonat,

35

- 3) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonat,
- 4) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid,
- 5) 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidrobromid,
- 6) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-toluensülfonat),
- 7) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonat,
- 8) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonat,
- 9) 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorid,
- 10) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-toluensülfonat,
- 11) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre benzensülfonat,
- 12) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonat ve
- 13) 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorid.

Ayrıca ekli istem 6'ya göre bir farmasötik bileşim ve ekli istem 10'a göre bir ilaç sağlanmaktadır.

Buluş ilaveten ekli istem 7'ye göre kullanım için bir farmasötik bileşim ve ekli istem 12'ye göre kullanım için bir tuz sağlamaktadır.

Mevcut buluşun tercih edilen düzenlemeleri bağımlı istemlerde ortaya konulmaktadır.

BULUŞUN ETKİSİ

Mevcut bileşik selektif bir Trk-inhibe edici aktivite sergilemektedir ve bundan dolayı örneğin ağrı, prurit, alt üriner sistem disfonksiyonu, astım, alerjik rinit, enflamatuvar

bağırsak hastalığı, Chagas hastalığı ve kanser gibi Trk-ilişkili hastalıklar için bir profilaktik ve/veya terapötik ajan olarak kullanılmaktadır.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

5

ŞEKİL 1 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-tolüensülfonatin bir kristalinin (kristal A) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 1'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

10

ŞEKİL 2 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonatin bir kristalinin (kristal A) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 2'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

15

ŞEKİL 3 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonatin bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 3'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis is 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

20

ŞEKİL 4 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorürün bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 4'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

25

ŞEKİL 5 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-tolüensülfonatin) bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 5'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

30

ŞEKİL 6 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonatin bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 6'da, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

35

ŞEKİL 7 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonatin bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 7'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

ŞEKİL 8 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorürün bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi

çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 8'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

5 ŞEKİL 9 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-tolüensülfonatin bir amorfoz malzemesinin bir toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 9'da, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

10 ŞEKİL 10 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre benzensülfonatin bir amorfoz malzemesinin bir toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 10'da, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

ŞEKİL 11 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonatin bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 11'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

15 ŞEKİL 12 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorürün bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 12'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

20 ŞEKİL 13 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-tolüensülfonatin bir kristalinin (kristal B) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 13'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

25 ŞEKİL 14 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-tolüensülfonatin bir kristalinin (kristal I) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 14'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

30 ŞEKİL 15 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonatin bir kristalinin (kristal B) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 15'te, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

ŞEKİL 16 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonatin bir kristalinin (kristal F) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 16'da, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

ŞEKİL 17 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfolil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidrobromürün bir kristalinin bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 17'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

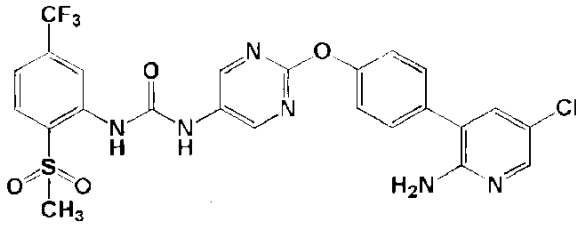
5 ŞEKİL 18 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfolil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-tolüensülfolatın bir kristalinin (kristal F) bir toz x-ışını kırınım spektrometresi çizelgesini göstermektedir (ŞEKİL 18'de, ordinat bir yoğunluğu (sayıları) göstermektedir ve apsis 2 θ 'yi göstermektedir (derece)).

10 BULUŞUN GERÇEKLEŞTİRİLMESİNE YÖNELİK DÜZENLEMELER

Mevcut buluş burada detaylı bir şekilde açıklanmaktadır.

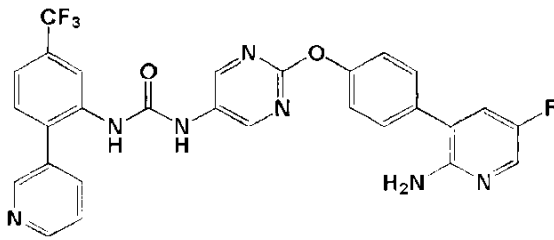
1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfolil)-5-(triflorometil)fenil]üre (bundan böyle "Bileşik (I)") olarak kısaltılmaktadır),

aşağıdaki yapısal formül ile temsil edilen bir bileşiktir:



20

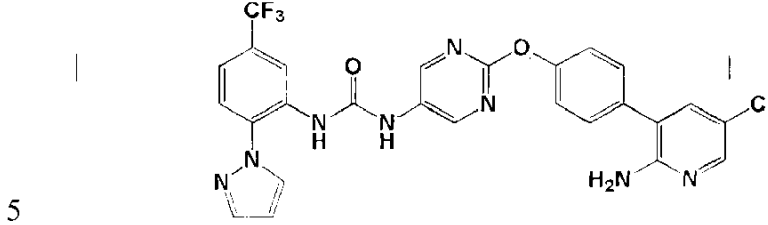
1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre (bundan böyle "Bileşik (II)") olarak kısaltılmaktadır aşağıdaki yapısal formül ile temsil edilen bir bileşiktir:



25

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre (bundan böyle "Bileşik (III)") olarak kısaltılmaktadır

aşağıdaki yapısal formül ile temsil edilen bir bileşiktir:



Mevcut buluşta, mevcut bileşik bir solvata dönüştürülebilir. Solvatin toksik olmayan ve suda çözünür olması tercih edilmektedir. Uygun olan solvatin örnekleri su- veya alkol esaslı solvent içeren solvatlar olabilmektedir (örneğin, etanol vb.).

10

Buna ilaveten, mevcut bileşiği tesis eden atomlar bunun izotopları ile sırasıyla substitüe dlebilmektedir (örneğin, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , vb.), eğer istenir ise.

15

Mevcut buluşta, mevcut bileşik kendi kristal formu ile sınırlandırılmamaktadır veya bir kristal veya bir amorf malzeme olabilmektedir. Alternatif olarak, bileşik ayrıca isteğe bağlı bir oranda bir kristal ve bir amorf malzemenin bir karışımı olabilmektedir. Daha fazla tercihen bir kristaldir. Mevcut bileşiğin hangi kristal formu alacağı örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi, diferansiyel tarama kalorimetresi, kızılötesi absorpsiyon spektrumu yöntemi veya erime noktası ölçüm yöntemleri ile tek başına veya birlikte kristalografik analiz için uyarlanmış bilinen bir analiz yöntemi ile belirlenebilir.

20

25

Özellikle belirtilmedikçe tüm izomerler mevcut buluş tarafından kapsanmaktadır. Örneğin, döner izomerler ve herhangi bir oranda bunların karışımları mevcut buluş tarafından tamamen kapsanmaktadır. Buna ilaveten, totomerizme dayalı olarak izomerler de tamamen mevcut buluş tarafından kapsanmaktadır.

30

1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-tolüensülfonatın) bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ 'de yaklaşık 6.11, 6.29, 7.76, 9.65, 10.18, 12.30, 12.57, 13.23, 13.59, 14.05, 14.85, 15.47, 16.94, 17.98, 18.52, 18.79, 19.32, 20.58, 21.25, 21.55, 22.11, 22.73, 23.20 ve 24.36 arasından seçilen en az iki veya daha fazla

(ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması ile, tercihen 2θ'de yaklaşık 9.65, 22.11 ve 23.20 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen 2θ'de yaklaşık 6.11, 6.29, 7.76, 9.65, 10.18, 12.30, 12.57, 13.23, 13.59, 14.05, 14.85, 15.47, 16.94, 17.98, 18.52, 18.79, 19.32, 20.58, 21.25, 21.55, 22.11, 22.73, 23.20 ve 24.36 olan piklere sahip olması ile, yine daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 1'e ilişkin olarak Tablo 1'de açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 5'te gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

10

1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonatın bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 5.99, 6.71, 7.78, 10.08, 10.42, 11.93, 12.53, 12.96, 13.41, 14.15, 15.16, 15.55, 16.03, 16.93, 17.52, 17.95, 18.63, 18.91, 19.50, 20.18, 20.73, 21.43, 22.43, 22.84, 23.60 ve 23.97 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 20.18 ve 23.97 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen 2θ'de yaklaşık 5.99, 6.71, 7.78, 10.08, 10.42, 11.93, 12.53, 12.96, 13.41, 14.15, 15.16, 15.55, 16.03, 16.93, 17.52, 17.95, 18.63, 18.91, 19.50, 20.18, 20.73, 21.43, 22.43, 22.84, 23.60 ve 23.97 olan piklere sahip olması ile, yine daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 2'ye ilişkin olarak Tablo 2'de açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 6'da gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

25

1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonatın bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 5.30, 5.93, 8.91, 9.34, 9.64, 10.55, 11.77, 12.52, 12.92, 13.72, 14.25, 15.47, 15.91, 16.87, 17.87, 18.77, 19.30, 19.62, 20.77, 21.23, 21.61, 22.47, 23.36, 23.78 ve 24.51 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 10.55, 11.77 ve 15.91 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen 2θ'de yaklaşık 5.30, 5.93, 8.91, 9.34, 9.64, 10.55, 11.77, 12.52, 12.92, 13.72, 14.25, 15.47, 15.91, 16.87, 17.87, 18.77, 19.30, 19.62, 20.77, 21.23, 21.61, 22.47, 23.36, 23.78 ve 24.51 olan piklere sahip olması ile,

35

yine daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 3'e ilişkin olarak Tablo 3'de açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 7'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

5

1- $\{2-[4-(2\text{-amino-5-floropiridin-3-il})\text{fenoksi}] \text{pirimidin-5-il}\}-3-[2-(\text{piridin-3-il})-5-(\text{triflorometil})\text{fenil}] \text{üre dihidroklorürün bir kristali örneğinin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, } 2\theta \text{'de yaklaşık } 6.03, 6.84, 8.30, 9.87, 12.52, 13.70, 13.93, 14.90, 15.88, 18.31, 19.81, 20.94, 22.47, 22.89 \text{ ve } 24.08 \text{ arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen } 2\theta \text{'de yaklaşık } 8.30, 15.88 \text{ ve } 19.81 \text{ olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen } 2\theta \text{'de yaklaşık } 6.03, 6.84, 8.30, 9.87, 12.52, 13.70, 13.93, 14.90, 15.88, 18.31, 19.81, 20.94, 22.47, 22.89 \text{ ve } 24.08 \text{ olan piklere sahip olması ile, yine daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 4'e ilişkin olarak Tablo 4'te açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 8'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.}$

10

15

20

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-tolüensülfonat örneğinin toz x-ışını spektrumu yöntemi ile bir analizde ŞEKİL 9'da gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesi ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

25

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre benzensülfonat örneğinin toz x-ışını spektrumu yöntemi ile bir analizde ŞEKİL 10'da gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesi ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

30

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre metansülfonatin bir kristali örneğinin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ 'de yaklaşık 5.42, 8.64, 8.97, 9.64, 10.39, 11.85, 13.13, 16.02, 16.27, 16.89, 17.39, 18.19, 19.53, 20.49, 20.83, 21.89, 22.59 ve 23.90 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ 'de yaklaşık 5.42, 8.64, 8.97, 9.64, 10.39, 11.85, 13.13, 16.02, 16.27, 16.89, 17.39,

35

18.19, 19.53, 20.49, 20.83, 21.89, 22.59 ve 23.90 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 7'ye ilişkin olarak Tablo 5'te açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 11'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre hidroklorürün bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 5.63, 10.37, 10.73, 11.29, 12.30, 12.73, 13.68, 14.03, 14.53, 16.07, 16.64, 17.93, 18.66, 18.91, 19.89, 20.76, 21.35, 22.52, 22.84, 24.33 ve 24.74 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 5.63, 10.37, 10.73, 11.29, 12.30, 12.73, 13.68, 14.03, 14.53, 16.07, 16.64, 17.93, 18.66, 18.91, 19.89, 20.76, 21.35, 22.52, 22.84, 24.33 ve 24.74 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 8'e ilişkin olarak Tablo 6'da açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 12'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-tolüensülfonatin bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 6.35, 7.74, 9.98, 11.08, 11.42, 12.68, 13.22, 14.83, 15.42, 15.98, 16.89, 17.33, 17.86, 18.29, 19.00, 19.46, 20.56, 20.92, 21.47, 22.04, 23.82 ve 24.49 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 6.35, 7.74, 9.98, 11.08, 11.42, 12.68, 13.22, 14.83, 15.42, 15.98, 16.89, 17.33, 17.86, 18.29, 19.00, 19.46, 20.56, 20.92, 21.47, 22.04, 23.82 ve 24.49 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 9'a ilişkin olarak Tablo 7'de açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 1'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre benzensülfonatin bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 6.77, 7.78, 10.26, 11.20, 11.50, 13.54, 15.65,

16.02, 17.13, 18.01, 18.41, 18.70, 19.52, 20.25, 20.64, 21.65, 21.95, 22.66, 23.49 ve 24.57 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 6.77, 7.78, 10.26, 11.20, 11.50, 13.54, 15.65, 16.02, 17.13, 18.01, 18.41, 18.70, 19.52, 20.25, 20.64, 21.65, 21.95, 22.66, 23.49 ve 24.57 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 10'a ilişkin olarak Tablo 8'de açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 2'de gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

10

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre metansülfonatin bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 4.63, 7.04, 9.33, 14.11, 18.74, 20.43, 21.35, 23.31 ve 24.80 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 4.63, 7.04, 9.33, 14.11, 18.74, 20.43, 21.35, 23.31 ve 24.80 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 11'e ilişkin olarak Tablo 9'da açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 3'te gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

20

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorürün bir kristali örneğin toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile bir analizde, 2θ'de yaklaşık 4.60, 5.95, 7.06, 7.75, 9.38, 10.19, 11.82, 12.21, 13.01, 15.27, 17.81, 18.49, 18.79, 19.89, 20.52, 21.12, 21.96, 22.51, 23.67 ve 24.54 arasından seçilen en az iki veya daha fazla (ilaveten üç veya daha fazla, yine ilaveten dört veya daha fazla ve özellikle de beş veya daha fazla) pike sahip olması, tercihen 2θ'de yaklaşık 4.60, 5.95, 7.06, 7.75, 9.38, 10.19, 11.82, 12.21, 13.01, 15.27, 17.81, 18.49, 18.79, 19.89, 20.52, 21.12, 21.96, 22.51, 23.67 ve 24.54 olan piklere sahip olması ile, daha fazla tercihen daha sonra açıklandığı gibi Örnek 12'ye ilişkin olarak Tablo 10'da açıklanan veriyi sergilemesi ile ve özellikle tercihen ŞEKİL 4'te gösterilen toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesindekiler ile büyük ölçüde eşdeğer veri sergilemesi ile karakterize edilmektedir.

35

Her ne kadar mevcut bileşiğin kristal formu mevcut tarifnamede açıklanan

fizyokimyasal özellikler ile tanımlansa dahi, ilgili veriler bunun özelliklerinin görüş noktalarından hafif değişken olabilmektedir ve kristal form katı bir şekilde kapsanmamalıdır.

- 5 Örneğin, toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile elde edilen veri, örneğin, bağlı şiddet kristal büyümesi yönü, tane ebadı, ölçüm koşulları ve benzerlerine göre bunların özelliklerinin görüş açılarından değişiklik gösterebilmektedir. Bundan dolayı, kristal formun kimliğinin belirlenmesinde, bir kırınım açısı (2θ) veya bir genel kırınım modeli önemli olmaktadır. Buna ilaveten de, kristal formun kimliğinin belirlenmesinde, bir yarı
- 10 genişlik bir toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgesinden okunabilmektedir ve eğer istenir ise de, bir kırınım açısı (2θ) veya bir genel kırınım modeli veya bağlı şiddet ile birlikte kullanılabilir.

- Genel olarak, toz x-ışını kırınım spektrumunda kırınım açısının (2θ) ölçüm hatası, 15 örneğin, ölçüm aletinin türüne, ölçülecek olan bileşiğin numune alma durumuna ve benzerlerine dayalı olarak oluşmaktadır.

- Dolayısıyla, toz x-ışını kırınım spektrumu yöntemi ile elde edilen verilen genel bir kırınım modelinin mevcut tarifnamede anlatılan mevcut bileşiğin kristal formuna benzer 20 olduğu tüm bileşikler mevcut buluşta kapsanmaktadır.

- Teknikte kalifiye bir kimse mevcut tarifnamede, daha sonra açıklandığı gibi çizimlerde anlatılan toz x-ışını kırınım spektrumu çizelgeleri içerisinde kırınım açısı 2θ (derece)'nin apsis (2-Teta-Ölçeği) üzerinde gösterildiği ve kırınım şiddetinin ordinat (Lin 25 (Sayılar)) üzerinde belirtildiği bir çizelge olduğunu kolaylıkla anlayacaktır.

Mevcut tarifnamede, toz x-ışını kırınım spektrumu bir Cu-K α , ışını kullanılarak ölçülendir.

30 **[Toksosite]**

Mevcut bileşik düşük toksisiteye sahiptir ve bundan dolayı da ilaç olarak güvenle kullanılabilir (örneğin bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır).

35 **[İlaçlara Uygulanması]**

Mevcut bileşik Trk-inhibe eden bir aktivite sergilemektedir ve bundan dolayı da örneğin ağrı, pruritus, alt üriner sistem disfonksiyonu, astım, alerjik rinit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Chagas hastalığı ve kanser gibi Trk-ilişkili hastalıklar için bir profilaktik ve/veya terapötik ajan olarak kullanılmaktadır.

5

Özellikle de, ağrı örnekleri bunları içerebilmektedir, osteoartrit ağrısı, kanser ağrısı, kronik bel ağrısı, osteoporoz bel ağrısı, kemik kırığı ağrısı, romatoid artrit ağrısı, nöropatik ağrı, posterpetik ağrı, diyabetik nöropati ağrısı, fibromiyalji, pankreatit ağrısı, interstisyel sistit ağrısı, endometriyozis ağrısı, hassas bağırsak sendromu ağrısı, migren, postoperatif ağrı ve pulpit ağrısı. Pruritus örnekleri bunları içerebilmektedir, sistemik kutanöz pruritus, lokalize kutanöz pruritus, senil kutanöz pruritus, gebelikle ilgili pruritus, pruritus ani ve vulvar pruritus. Alt üriner sistem disfonksiyonunun örnekleri bunları içerebilmektedir, interstisyel sistit, idrar yapmada zorluk, mesane boynu obstrüksiyonu, mesane boynu kontraktörü, üretral sendrom, detrusor sfinkter dissinerjisi, unstabil idrar torbası, kronik prostat, kronik sistit, ruhsal kökenli sistit, ilaca bağlı dizüri, Hinman sendromu ve Fowler sendromu. Enflamatuvar bağırsak hastalığının örnekleri bunları içerebilmektedir, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı. Kanser örnekleri bunları içerebilmektedir, meme kanseri, yumurtalık kanseri, kalın bağırsak kanseri (örneğin kolon kanseri), akciğer kanseri (örneğin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri), prostat kanseri, baş ve boyun kanseri (örneğin, oral skuamöz hücreli karsinom, baş ve boynun skuamöz hücreli karsinomu, farinjiyal kanser, larinks kanseri, dil kanseri, tiroid kanseri ve akustik nöroma), cilt kanseri (örneğin, melanom (malin melanom)), lenfoma (örneğin, B-hücreli lenfoma, T-hücreli lenfoma), beyin tümörü, sinir gliomu, hipofiz bezi adenomu, uveal malin melanom, timoma, mezotelyoma, yemek borusu kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri (örneğin, hepatosellüler karsinom), kolanjiyokarsinom, safra kesesi kanseri, pankreatik kanser, böbrek kanseri (örneğin, renal hücre karsinomu ve renal pelvis ureter kanseri), mesane kanseri, penis kanseri, testis kanseri, rahim kanseri, vajinal kanser, vulvar kanseri, malin kemik tümörü, yumuşak doku sarkomu, kondrosarkom, lösemi, miyelodisplastik sendrom, multipl miyelom, tükürük bezi tümörü, nöroendokrin tümör, nöroblastoma, pulmoner sarkom, medulloblastoma, glioblastoma, retinoblastoma, osteosarkom, ince bağırsak kanseri ve adrenal kortikal karsinom.

Mevcut bileşik özellikle ağrı veya kanser için bir profilaktik ve/veya terapötik ajan olarak kullanılmaktadır.

35

Mevcut bileşik aşağıdakileri gerçekleştirmek için diğer bir ilaç ile bir kombinasyon olarak verilebilmektedir:

- (1) bileşiğin profilaktik ve/veya terapötik etkisini tamamlamak ve/veya arttırmak;
- (2) kinetik ve absorpsiyonun geliştirilmesi ve bileşiğin dozajının azaltılması; ve/veya
- 5 (3) bileşiğin yan etkisinin hafifletilmesi.

Mevcut bileşik ve diğer ilacın kombinasyon ilacı her iki bileşiği birden içeren bir formülasyon formunda verilebilmektedir veya ayrı formülasyonlar olarak verilebilmektedir. Ayrı formülasyonların verilmesi eş zamanlı uygulama ve ardışık uygulamayı içermektedir. Buna ilaveten, ardışık uygulamalarda, diğer ilacın verilmesini takiben mevcut bileşik ilk olarak verilebilmektedir veya mevcut bileşiğin verilmesini takiben diğer ilaç ilk olarak verilebilmektedir. Uygulamanın ilgili biçimleri aynı olabilmektedir veya birbirinden farklı olabilmektedir.

15 Kombinasyon ilacın profilaktik ve/veya terapötik etki sergilediği ilaç özellikle sınırlı değildir ve mevcut bileşiğin profilaktik ve/veya terapötik etkisini tamamlayan ve/veya arttıran bir ilaç olmalıdır.

Ağrı için mevcut bileşiğin profilaktik ve/veya terapötik etkisini tamamlamak ve/veya arttırmak için diğer ilaçların örnekleri asetaminofen, bir nonsteroid antienflamatuvar ilaç, bir opioid, bir antidepresan, bir antiseptik ajan, bir N-metil-D-aspartat antagonist, bir kas rahatlatıcı, bir antiaritmik ajan, bir steroid ve bir bisfosfonat içerebilmektedir

Nonsteroid antienflamatuvar ilacın örnekleri bunları içerebilmektedir, sasapirin, sodyum salisilat, aspirin, aspirin formülasyonları, örneğin aspirin-dialüminat içerenler, diflunisal, indometasin, suprofen, ufenamat, dimetilizopropilazulen, bufeksamak, felbinak, diklofenak, tolmetin sodyum, Klinoril, fenbufen, nabumeton, proglumetasin, indometasin farnesil, asemetasin, proglumetasin maleat, amfenak sodyum, mofezolak, etodolak, ibuprofen, ibuprofen pikonol, naproksen, flurbiprofen, flurbiprofen aksetil, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum, Tiaprofen, oksaprozin, pranoprofen, loksoprofen sodyum, alminoprofen, zaltoprofen, mefenamik asit, alüminyum mefenamit, tolfenamik asit, floktafenin, ketofenilbutazon, oksifenbutazon, piroksikam, tenoksikam, ampiroksikam, Napageln merhemi, eprizol, tiamid hidroklorid, tinoridin hidroklorid, emorfazon, sülpirine, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipilo-N, Sorbon, pilin-esaslı soğuk çözümler, asetaminofen, fenasetin, dimetotiazin mesilat, meloksikam,

selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, simetrid-içeren formülasyonlar ve pilin içermeyen-
esaslı soğuk çözümler.

Opioid örnekleri kodein, fentanil, hidromorfon, levorfanol, meperidin, metadon, morfin,
5 oksikodon, oksimorfon, propoksifen, hidrokodon, tramadol, buprenorfin, tapentadol,
pentazosin ve butorfanol içerebilmektedir.

Antidepresan örnekleri trisiklik antidepresanlar (örneğin, amitriptilin hidroklorid,
imipramin hidroklorid, klomipramin hidroklorid, dosulepin hidroklorid, nortriptilin
10 hidroklorid, lofepramin hidroklorid, trimipramin maleat ve amoksapin), tetrasiklik
antidepresanlar (örneğin, maprotilin hidroklorid, mianserin hidroklorid ve setiptilin
maleate), monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (örneğin, safrazin hidroklorid),
serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) (örneğin, milnasipran
hidroklorid ve venlafaksin hidroklorid), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)
15 (örneğin, fluvoksamin maleat, paroksetin hidroklorid, fluoksetin hidroklorid ve
sitalopram hidroklorid) ve serotonin geri alım inhibitörleri (örneğin, trazodon hidroklorid)
içerebilmektedir.

Antiepileptik ajanın örnekleri bunları içerebilmektedir, phenobarbital, Puridomin,
20 fenitoin, etosuksimid, zonisamid, nitrazepam, klonazepam, karbamazepin, sodyum
valproat, asetazolamid ve sultiyam.

N-metil-D-aspartat antagonistin örnekleri bunları içerebilmektedir, ketamin hidroklorid,
amantadin hidroklorid, memantin hidroklorid, dekstrometorfan ve metadon.

25

Kas gevşeticilerin örnekleri bunları içerebilmektedir, suksinilkolin, suksametonyum,
vekuronyum bromid, pankronyum bromid ve dantrolen sodyum.

Antiaritmik ajanın örnekleri bunları içerebilmektedir, prokainamid, dizopiramid,
30 sibenzolin, pirmenol, lidokain, meksiletin, aprindin, pilsikainid, flekainid, propafenon,
propranolol, atenolol, bizoprolol, amiodaron, sotalol, verapamil, diltiazem ve bepridil.

Steroidin örnekleri harici ilaçlar olarak, klobetasol propiyonat, diflorazon diasetat,
fluosinonid, mometazon furoat, betametazon dipropiyonat, betametazon butirat
35 propiyonat, betametazon valerat, difluprednat, pudesonid, diflukortolon valerat,

amsinonid, halsinonid, deksametazon, deksametazon propiyonat, deksametazon valerat, deksametazon asetat, hidrokortizon asetat, hidrokortizon butirat, hidrokortizon butirat propiyonat, deprodon propiyonat, prednizolon valerat asetat, fluosinolon asetonid, peklometazon propiyonat, triamsinolon asetonid, flumetazon pivalat, 5 alklometazon dipropiyonat, klobetazon butirat, prednizolon, beklometazon propiyonat ve fludroksikortid içerebilmektedir.

Enjeksiyon için veya internal kullanım için ilaçlar olarak kortizon asetat, hidrokortizon, hidrokortizon sodyum fosfat, hidrokortizon sodyum süksinat, fludrokortizon asetat, 10 prednizolon, prednizolon asetat, prednizolon sodyum süksinat, prednizolon butilasetat, prednizolon sodyum fosfat, halopredon asetat, metilprednizolon, methylprednizolon asetat, metilprednizolon sodyum süksinat, triamsinolon, triamsinolon asetat, triamsinolon asetonid, deksametazon, deksametazon asetat, deksametazon sodyum fosfat, deksametazon palmitat, parametazon asetat ve betametazon dahil 15 edilebilmektedir.

İnhalanlar olarak beklometazon propiyonat, flutikazon propiyonat, budesonid, flunisolid, triamsinolon, ST-126P, siklesonid, deksametazon palmitat, mometazon furoat, prasteron sülfonat, deflazakort, metilprednizolon suleptanat ve metilprednizolon 20 sodyum süksinat dahil edilebilmektedir.

Bifosfonatın örnekleri etidronat, pamidronat, alendronat, risedronat, zoledronat ve minodronatı içerebilmektedir.

25 Kanser için olan mevcut bileşiğin profilaktik ve/veya terapötik etkisini tamamlamak ve/veya arttırmak için diğer ilacın örnekleri bunları içerebilmektedir, bir alkilleştirici ajan, bir metabolik antagonist, bir anti kanser antibiyotiği, bir anti kanser bitki preparasyonu, bir hormon ilacı, bir platin bileşiği, bir topoizomeraz inhibitörü, bir kinaz inhibitörü, bir anti-CD20 antikoru, bir anti-HER2 antikoru, bir anti-EGFR antikoru, bir anti-VEGF 30 antikoru, bir proteazom inhibitörü, bir HDAC inhibitörü, bir immün kontrol noktası inhibitörü (örneğin, bir anti-CTLA-4 antikoru, bir anti-PD-1 antikorun, bir anti-PD-L1 antikoru vb.), bir immunomodülatör ve diğer anti kanser ilaçlar.

Alkilleştirici ajanın örnekleri siklofosfamid, ifosfamid, dakarbazin, nimustin hidroklorid, 35 ranimustin, bendamustin, tiyotepa ve karbokuon içerebilmektedir.

Metabolik antagonistin örnekleri metotreksat, pemetreksed, flourourasil, tegafur, tegafur urasil, tegafur gimestat otastat potasyum, doksifluridin, kapesitabin, sitarabin, gemsitabin hidroklorid, fludarabin, nelarabin, karmofur ve prokarbazin hidrokloridi içerebilmektedir.

5

Anti kanser antibiyotiklerinin örnekleri mitomisin C, doksorubisin hidroklorid, aklarubisin hidroklorid, pirarubisin hidrokloride, epirubisin, kromomisin A3, bleomisin, peplomisin sülfat ve terarubisin içerebilmektedir.

10 Anti kanser bitki preparasyonunun örnekleri irinotekan hidroklorid, etoposid, vinkristin sülfat, vinblastin sülfat, vindesin sülfat, vinorelbin ditartrat, dosetaksel hidrat, eribulin mesilat ve paklitakseli içerebilmektedir.

15 Hormon ilacının örnekleri bunları içerebilmektedir, estramustin fosfat sodyum, flutamid, bikalutamid, goserelin asetat, löprorelin asetat, tamoksifen sitrat, toremifen sitrat, anastrozol, letrozol, eksemestan, mepitiostan, medroksiprogesteron asetat, epitiostanol, fosfestrol, fadrozol hidroklorid hidrat, abirateron, fulvestrant ve aminoglutetimid.

20 Platin bileşiğinin örnekleri karboplatin, sisplatin, nedaplatin ve oksaliplatini içerebilmektedir.

Topoizomeraz inhibitörünün örnekleri topotekan ve sobuzoksan içerebilmektedir.

25 Kinaz inhibitörünün örnekleri bunları içerebilmektedir, bir EGFR inhibitörü olarak, erlotinib, gefitinib ve afatinib; bir HER2 inhibitörü olarak, lapatinib; bir BCR-ABL inhibitörü olarak, imatinib; bir ALK inhibitörü olarak, krizotinib; bir multikinaz inhibitörü olarak, regorafenib ve dasatinib.

30 Anti-CD20 antikorunun örnekleri rituksimab, ibritumomab, ibritumomab tiuksetan ve okrelizumabı içermektedir.

Anti-HER2 antikorunun örnekleri trastuzumab, trastuzumab emtansin ve pertuzumabı içerebilmektedir.

35

Anti-EGFR antikorunun örnekleri setuksimab ve panitumumabı içerebilmektedir.

Anti-VEGF antikorunun örnekleri bevakizumabı içerebilmektedir.

5 Proteazom inhibitörünün örnekleri bortezomibi içerebilmektedir.

HDAC inhibitörünün örnekleri vorinostatı içerebilmektedir.

Anti-CTLA-4 antikorunun örnekleri ipilimumabı içerebilmektedir.

10

Anti-PD-1 antikorunun örnekleri nivolumab ve pembrolizumabı içerebilmektedir.

Anti-PD-L1 antikorunun örnekleri atezolizumab ve avelumabı içerebilmektedir.

15 İmmunomodülatörün örnekleri talidomit, lenalidomit ve pomalidomiti içermektedir.

Mevcut bileşiğin ve diğer ilaçların bir kütle oranı özellikle sınırlandırılmış değildir.

Diğer ilaçların iki veya daha fazla türünün herhangi bir kombinasyonu verilebilmektedir.

20

Yukarıda açıklanan amaç için kullanılan mevcut bileşik veya mevcut bileşik veya diğer ilacın kombinasyon ilacı genellikle farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte uygun bir farmasötik bileşim olarak formüle edilmektedir ve daha sonra oral veya parenteral uygulama ile sistematik olarak veya topikal olarak verilmektedir.

25

Dozaj yaşa, ağırlığa, semptomlara, terapötik etkiye, uygulama biçimine ve tedavi süresine göre değişiklik gösterebilmektedir ve her bir yetişkin için günde 1 mg ila 1,000 mg aralığında bir ila birkaç ağızdan uygulama olabilmektedir veya her bir yetişkin için 1 saat ila 24 saat aralığında intravenöz kesintisiz uygulama ile veya her bir doz için 0.1 mg ila 100 mg aralığında günlük bir ila birkaç parenteral uygulama olabilmektedir.

30

İşin doğası gereği, yukarıda açıklandığı gibi, dozaj çeşitli koşullara göre değişiklik gösterebilmektedir ve bundan dolayı, yeterli dozaj yukarıda açıklanan miktardan daha düşük olabilmektedir veya yukarıda açıklanan miktardan daha yüksek bir miktar gerekli olabilmektedir.

35

Mevcut bileşik veya mevcut bileşik ve diğer ilaçların kombinasyonu dahili kullanım için oral katı dozaj formu olarak, bir dahili sıvı ilaç veya bir enjeksiyon olarak, bir harici ilaç, bir fitil, bir oftalmik solüsyon veya parenteral uygulama için bir inhalasyon olarak verilebilmektedir.

5

Dahili kullanım için oral katı dozaj formunun örnekleri bunları içerebilmektedir, bir tablet, bir hap, bir kapsül, bir toz ve bir granül. Kapsülün örnekleri sert kapsül ve yumuşak kapsülü içerebilmektedir. Buna ilaveten, tabletin örnekleri bir dilaltı tablet, bir oral plaster ve ağızda dağılan tablet içerebilmektedir.

10

Dahili kullanım için katı dozaj formunda, kendiliğinden bir veya daha fazla aktif madde formüle edilebilmektedir veya aşağıdakiler ile bunun geleneksel yöntemlere göre karıştırılmasından sonra formüle edilebilmektedir, bir ekspiyan (örneğin, laktoz, manitol, glikoz ve mikrokristalin selüloz, nişasta), bir bağlayıcı (örneğin, hidroksipropil selüloz, polivinilpirrolidon ve magnezyum aluminat metasilikat), bir dağıtıcı (örneğin, kalsiyum selüloz glikolat), bir yağlayıcı (örneğin, magnezyum stearat), bir stabilizatör veya bir solüsyon adjuvanı (örneğin, glutamik asit ve aspartik asit). Buna ilaveten, katı dozaj formu isteğe bağlı olarak bir kaplama ajanı (örneğin, sakaroz, jelatin, hidroksipropil selüloz ve hidroksipropil metilselüloz fitalat) ile kaplanabilmektedir ve iki veya daha fazla katmanda kaplanabilmektedir. Katı dozaj formu ilaveten örneğin jelatin gibi bir emilebilir maddenin bir kapsülünü de kapsayabilmektedir.

20

Dahili sıvı ilacın örnekleri bunları içerebilmektedir, farmasötik olarak kabul edilebilir bir su, bir süspansiyon, bir emülsiyon, bir şurup ve bir eliksir. Sıvı ilaçta, bir veya daha fazla aktif madde çözülmemektedir, süspansiyon edilmektedir veya genel kullanımın bir seyreltilmişinden emülsifiye edilmiş (örneğin saflaştırılmış su, etanol, bunun bir karıştırılmış solüsyonu). Sıvı ilaç ilaveten bir ıslatıcı ajan, bir süspansiyon edici ajan, bir emülsifiye edici ajan, bir tatlandırıcı ajan, bir lezzetlendirici ajan, bir aroma, bir prezervatif ve bir tamponlama ajanı içerebilmektedir.

30

Parenteral uygulama için harici ilacın dozaj formunun örnekleri bunları içerebilmektedir, bir merhem, bir jel, bir krem, bir yakı, bir plaster ve basınca duyarlı bant, bir liniment, bir atomize ajan, bir inhalasyon, bir sprey, bir aerosol, bir oftalmik solüsyon ve bir nazal solüsyon. Dozaj formu bir veya daha fazla aktif madde içermektedir ve bilinen bir

yönteme göre veya genel olarak kullanılabilen bir formülasyona göre hazırlanabilmektedir.

5 Atomize ajan, inhalasyon veya sprey genel olarak kullanılan bir seyrelticiye ilaveten bir stabilizatör örneğin sodyum hidrojen sülfid ve izotonisite verebilen bir tamponlama ajanı, örneğin, sodyum klorür, sodyum sitrat, bir izotonisite ajanı, örneğin sitrik asit içerebilmektedir. Bir spreyin üretilmesi yöntemi özellikle örneğin, ABD Patent No 2,868,691 ve 3,095,355'te açıklanmaktadır.

10 Parenteral uygulama için enjeksiyon bir solüsyon formunda enjeksiyonları, bir süspansiyonu, bir emülsiyonu veya kullanım üzerine çözülecek veya bir solvent içerisinde süspansiyon edilecek bir katı formunda enjeksiyonları kapsayabilmektedir. Enjeksiyon bir solvent içerisinde bir veya daha fazla maddenin çözülmesi, süspansiyon edilmesi veya emülsifiye edilmesi ile kullanılabilir. Solvent olarak, örneğin enjeksiyon için damıtık su, salin, bitkisel yağ, propilen glikol, polietilen glikol, bir alkol
15 örneğin etanol veya bunların kombinasyonları olabilir. Enjeksiyon ilaveten bir stabilizatör, bir solüsyon adjuvanı (örneğin, glutamik asit, aspartik asit ve Polisorbate 80 (tescilli marka)), bir süspansiyon edici ajan, bir emülsifiye edici ajan, bir rahatlatıcı ajan, bir tamponlama ajanı veya bir prezervatif içerebilmektedir. Enjeksiyon nihai adımda
20 sterilizasyon ile veya aseptik bir işlem ile üretilmektedir. İlaveten, bir aseptik katı ajan, örneğin, bir liyofilize ürün üretilmektedir ve sterilize edilmiş veya aseptik damıtık su içerisinde veya diğer solvent içerisinde enjeksiyon için kullanımdan önce çözülmektedir.

25 Parenteral bileşim için diğer bileşimin örnekleri rektal uygulama için bir fitilli ve vajinal uygulama için bir ovülü içerebilmektedir, bunların her biri bir veya daha fazla madde içermektedir ve geleneksel bir yönteme göre formüle edilmektedir.

Mevcut buluşta, "üretimin bir maddesi" bunları içermektedir (1) mevcut bileşiği içeren
30 bir farmasötik bileşim veya mevcut bileşikten başka bir konkomitant ilaç ile birlikte mevcut bileşiği içeren bir kombinasyon ilaç formunda bir farmasötik bileşim, (2) yukarıda bahsedilen bileşimi içeren bir konteyner ve (3) en az bir talimat, bir açıklama, bir prospektüs ve bir ürün etiketi (Amerika Birleşik Devletlerinde etiketleme veya bir etikete karşılık geleni içeren), bunların tamamı uygun bir konkomitant ilaç (tercihen
35 asetaminofen, bir nonsteroid antiinflamatuar ilaç, bir opioid, bir antidepresan, bir

antiepileptik ajan, bir N-metil-D-aspartat antagonist, bir kas gevşetici, bir antiaritmik ajan, bir steroid ve/veya bir bisfosfonat; veya bir alkilleyiçi ajan, bir metabolik antagonist, bir anti kanser antibiyotiği, bir anti kanser bitki preparasyonu, bir hormon ilacı, bir platin bileşiiği, bir topoizomeraz inhibitörü, bir kinaz inhibitörü, bir anti-CD20 antikorunu, bir anti-HER2 antikorunu, bir anti-EGFR antikorunu, bir anti-VEGF antikorunu, bir proteazom inhibitörü, bir HDAC inhibitörü, bir immün kontrol noktası inhibitörü ve/veya bir immunomodülatör) ile birlikte isteğe bağlı olarak bir Trk-ilişekli hastalığın profilaksisi ve/veya tedavisi için bileşimin kullanılabilidiğini göstermektedir.

10 Mevcut buluşta, "konteyner" terimi mevcut bileşiiği içeren farmasötik bileşimi veya mevcut bileşikten başka bir konkomitant ilaç ile birlikte mevcut bileşiiği içeren bir kombinasyon ilaç formunda farmasötik bileşimi doğrudan barındıran anlamına gelmektedir ve ayrıca "bir dolaysız konteyner", "bir dolaysız sarıcı" veya "bir iç sızdırmazlık elemanı" olarak atıfta bulunmaktadır. Konteynerin örnekleri bunları
15 içerebilmektedir, teneke kutular/konserve kutuları, şişeler, kutular, ampuller, viyaller, tüpler, göz damlaları için birim doz konteynerleri, kâğıt, kumaş, plastik, plastik çantalar, SP levhaları, PTP levhaları ve plastik konteynerler.

İçinde farmasötik bileşim içeren konteyner yukarıda açıklandığı gibi en az bir talimat,
20 bir açıklama, bir prospektüs ve bir ürün etiketi (Amerika Birleşik Devletlerinde etiketleme veya bir etikete karşılık geleni içeren) ile birleştirilmektedir ve genel olarak bir dış konteyner veya bir dış sargı ile paketlenmektedir ve pazara dağıtılmaktadır.

Aksi tanımlanmadıkça, burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler ve kısaltmalar
25 mevcut buluşa uygun olan teknikte kalifiye kişiler tarafından anlaşılabilirlerle aynı anlamlara sahiptir.

ÖRNEKLER

30 Mevcut buluş Örnekler vasıtasıyla detaylı bir şekilde aşağıda açıklanmaktadır.

Kromatografik ayırma ve TLC kısımlarında açıklanan parantez içinde belirtilen solventler kullanılan elüsyon solventlerini veya gelişme solventlerini göstermektedir ve oranlar bir hacimsel oranda ifade edilmektedir.

NMR kısımlarında açıklanan parantez içerisinde gösterilen solventlerin her biri ölçüm için kullanılan bir solventi göstermektedir.

[1] LC-MS/ELSD:

5

Ölçüm aşağıdaki koşullar altında gerçekleştirilmiştir: {Kolon: Waters ACQUITY C₁₈ (partikül çapı: 1.7×10^{-6} m; kolon yüksekliği: 30×2.1 mm I.D.); akış oranı: 1.0 mL/dakika; kolon sıcaklığı: 40°C; mobil faz (A): % 0.1 formik asit sulu solüsyon; mobil faz (B): % 0.1 formik asit asetonyril solüsyon; gradyan (mobil fazın (A) mobil faza (B) oranı açıklanmaktadır): [0 dakika] 95/5; [0.1 dakika] 95/5; [1.2 dakika] 5/95; [1.4 dakika] 5/95; [1.41 dakika] 95/5; [1.5 dakika] 95/5; detektör: UV(PDA), ELSD, MS}

10

[2] Toz x-ışını kırınım spektrumu:

15

<Ölçüm Koşulları>

Aparat: BRUKER axa tarafından üretilen GADDS ile birlikte BRUKER D8 DISCOVER

Hedef: Cu

Voltaj: 40 kV

Akım: 40 mA

Maruz kalma 3 dakika
süresi:

[Bileşik (I), Bileşik (II) ve Bileşik (III)'ün asit-ilaveli tuzlarının genel sentez yöntemi]

20

Bileşik (I), Bileşik (II) ve Bileşik (III) ve çeşitli asitler kullanılarak, aşağıdaki yöntemler ile asit-ilaveli tuzlar üretilmiştir. Çeşitli solventlerde çözülen Bileşik (I), Bileşik (II) ve Bileşik (III) solüsyonlarında, Bileşik (I) ve Bileşik (III) durumunda, asidin eşmolar eşdeğeri oraya eklenmiştir ve onunla birlikte karıştırılmıştır ve Bileşik (II) durumunda, asidin iki molar eşdeğeri oraya eklenmiştir ve onunla birlikte karıştırılmıştır. Çökeltilmiş bir kristal

25

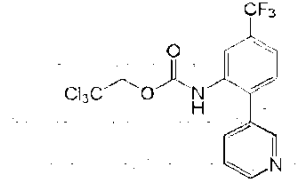
filtrasyon vasıtasıyla toplanmıştır ve daha sonra kurutulmuştur. Bir kristalin çökeltmediği durumda, solvent azaltılmış basınç altında damıtılmaktadır ve kalıntı kurutulmuştur. Bu şekilde elde edilen kristal veya amorf malzeme toz x-ışını kırınım

spektrumu, TLC, LC-MS, NMR ve benzeri vasıtasıyla fiziksel özellikler verisine ilişkin olarak ölçülmüştür. Fiziksel özellikler verisi aşağıdaki Örneklerde detaylı bir şekilde açıklanmaktadır.

- 5 Mevcut tarifnamede kullanılan bileşik genel olarak IUPAC terimlendirme sistemi, ACD/İsim (tescilli marka) veya Chemdraw Ultra (versiyon 12.0, Cambridge Soft tarafından üretilmiştir) veya IUPAC terimlendirme sistemine göre bir bilgisayar programı kullanılarak isimlendirilmiştir.

10 **Referans Örnek 1**

2,2,2-Trikloroetil(2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil)karbamat



15

Etil asetat (5.7 mL) içine 2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)benzenamin (574 mg), sodyum bikarbonat (404 mg) ve 2,2,2-trikloroetil kloroformat (398 µL) solüsyonu eklenmiştir, akabinde 30 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir ve elde edilen ürün, etil asetat ile özütlenmiştir. Ortaya çıkan organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, silika jel kromatografisi (hekzan/etil asetat = 4/1) ile saflaştırılmıştır, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip başlıktaki bileşik (959 mg) elde edilmiştir.

25

Özellikler: Beyaz katı

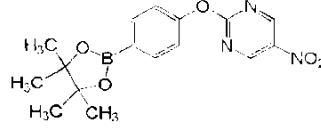
TLC:Rf 0.62 (hekzan/etil asetat = 1/1)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ4.82 (s, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75-7.88 (m, 2H), 8.55-8.65 (m, 2H), 9.83 (brs, 1H)

30

Referans Örnek 2

5-Nitro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenoksi)pirimidin



5 Tetrahidrofuran (buradan sonra "THF" olarak kısaltılır) (8.2 mL) içine 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenol (900 mg), trietilamin (0.63 mL) ve 2-kloro-5-nitropirimidin (684 mg) solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 0°C'de bir saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı etil asetat ile seyreltilmiştir ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı, doymuş aköz sodyum bikarbonat solüsyonu, su ve doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır. Ortaya çıkan organik katman, sodyum sülfat üzerinde

10 kurutulmuştur ve akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir, böylelikle, aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip başlıktaki bileşik (1.53 g) elde edilmiştir.

Özellikler: Sarı katı

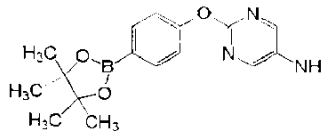
TLC:Rf 0.45 (hekzan/etil asetat = 4/1)

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.35 (s, 12H), 7.20 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 9.31 (s, 2H)

Referans Örnek 3

2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioksaborolan-2-il)fenoksi)piridin-5-amin

20



Referans Örnek 2 içindeki bileşiğin (1.52 g) karıştırılmış etil asetat (8.4 mL) ve etanol (16.7 mL) solüsyonuna paladyum hidroksit (%20 ıslak, 139 mg) eklenmiştir. Reaksiyon

25 karışımı 35°C'de hidrojen atmosferinde 4 saat karıştırılmıştır. Ortaya çıkan reaksiyon karışımına metanol (8 mL) ve aktive karbon (29 mg) eklenmiştir, akabinde oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı Celite (marka) ile filtrelenmiştir ve filtrat konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntıya tert-bütül metil eter/hekzan (1/1) karışık solventi eklenmiştir ve çöken katı, filtrasyon ile toplanmıştır, böylelikle aşağıdaki

30 fiziksel özellik değerlerine sahip başlıktaki bileşik (1.14 g) elde edilmiştir.

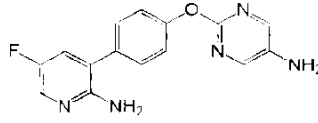
Özellikler: Beyaz katı

TLC:Rf 0.29 (hekzan/etil asetat = 1/1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ1.33 (s, 12H), 3.51 (brs, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.06 (s, 2H)

5 Referans Örnek 4

2-(4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-amin



10

2-amino-3-bromo-5-floropiridin (738 mg) ve Referans Örnek 3 içinde oluşturulan bileşiğin (1.1 g) 1,4-dioksan (20 mL) solüsyonuna aköz potasyum fosfat solüsyonu (2 mol/L, 24 mL) ve tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) (203 mg) argon atmosferinde eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 100°C'de bir gece karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir ve elde edilen ürün etil asetat ile özütlenmiştir. Ortaya çıkan organik katman, doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır, anhidroz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur ve akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, izopropil alkol ile yıkanmıştır ve filtrasyon ile toplanmıştır, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip başlıktaki bileşik (737 mg) elde edilmiştir.

20

Özellikler: Sarımsı kahverengi katı

TLC:Rf 0.41 (etil asetat)

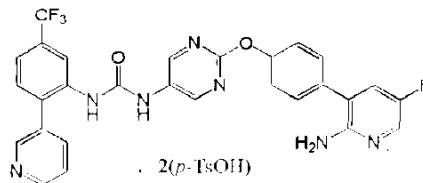
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ5.28 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.99 (s, 2H)

25

Örnek 1

1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre di(p-toluensülfonat)

30



Referans Örnek 4'te oluşturulan bileşik (500 mg) ve Referans Örnek 1'de oluşturulan bileşiğin (765 mg) N,N-dimetilasetamid (buradan sonra "DMA" olarak kısaltılır) (5 mL) solüsyonuna trietilamin (0.067 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı argon atmosferinde 70°C'de 1.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımına su eklenmiştir ve reaksiyon

5 karışımı etil asetat ile özütlenmiştir ve akabinde doymuş aköz sodyum klorid solüsyonu ile yıkanmıştır. Ortaya çıkan organik katman, sodyum sülfat üzerinde kurutulmuştur, filtrelenmiştir ve akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntı, kolon kromatografisi (etil asetat/etanol =19/1) ile saflaştırılmıştır, böylelikle 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il-}-342-(piridin-3-il)-5-

10 (triflorometil)feniljüre (444 mg, Bileşik (II)) elde edilmiştir. Bu bileşiğe (II) (100 mg), 5 mL aseton ve 0.5 mL su eklenmiştir, akabinde 50°C'de karıştırılmıştır. Bu solüsyona p-toluensülfonik asit monohidrat (68 mg; p-TsOH·H₂O) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 50°C'de 10 dakika karıştırılmıştır. Akabinde reaksiyon karışımının ısıtılması işlemi durdurulmuştur ve ortaya çıkan reaksiyon karışımı bir gece karıştırılmıştır. Bunun

15 üzerine 40°C'de bir kristal çökmeye başlamıştır. Kristal, oda sıcaklığında filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik (100 mg) elde edilmiştir.

Özellikler: Kristalin beyaz katı

20 LC-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.27 (s, 6H), 3.50-5.50 (br, 4H), 7.10 (dd, 4H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.88-8.00 (m, 2H), 8.16 (t, 1H), 8.30-8.39 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.84 (dd, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.20 (s, 1H)

25 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 5'te gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda

30 aşağıdaki Tablo 1'de gösterilen kırınım açısı (2 θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 1

Kırınım açısı (2 θ)

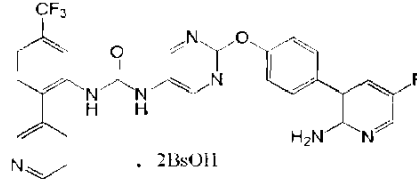
Nispi şiddet

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.109	18.5
6.294	18.1
7.762	27.2
9.645	81.7
10.181	24.4
12.300	25.7
12.565	42.7
13.227	35.4
13.585	29.7
14.052	19.3
14.849	67.3
15.467	21.3
16.944	29.5
17.983	54.8
18.522	45.2
18.788	46.1
19.320	50.2
20.581	30.0
21.250	35.0
21.551	58.5
22.110	100
22.727	23.8
23.196	37.9
24.360	47.9

Örnek 2

1-{2-[4-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dibenzensülfonat

- 5 Örnek 1'deki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle Bileşik (II) (100 mg) eklenmiştir ve 2 mL aseton içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 0.5 mL aseton içindeki 56 mg benzensülfonik asit eklenmiştir. Reaksiyon karışımı düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntıya, izopropil asetat eklenmiştir, akabinde 85°C'de
- 10 karıştırılmıştır. Ortaya çıkan katı filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik elde edilmiştir.



- 15 Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.50-6.00 (br, 4H), 7.27-7.41 (m, 8H), 7.51-7.68 (m, 8H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.20 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.40-8.47 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.88 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)

20

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 6'da gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

- 25 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 2'de gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 2

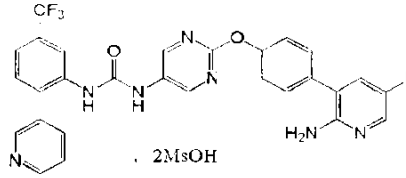
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
5.991	15.4

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.713	19.1
7.776	27.7
10.078	68.9
10.415	23.7
11.929	14.4
12.532	18.6
12.961	34.7
13.409	76.8
14.145	15.5
15.159	77.0
15.550	20.3
16.031	17.5
16.932	21.1
17.518	28.5
17.950	19.6
18.631	23.8
18.914	36.7
19.495	56.8
20.182	100
20.734	37.2
21.426	25.0
22.432	52.0
22.841	33.5
23.600	28.3
23.974	94.3

Örnek 3

1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dimetansülfonat

5 p-toluensülfonik asit monohidrat yerine metansülfonik asit kullanılması haricinde Örnek 1'deki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle Bileşik (II) (100 mg) eklenmiştir ve 50 ila 70°C'de 10 mL etanol içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 0.024 mL metansülfonik asit eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı bir saat karıştırılmıştır ve ortaya çıkan kristal, filtrasyon ile toplanmıştır ve kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik 10 elde edilmiştir.



Özellikler: Kristalin beyaz katı

15 LC-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.34 (s, 6H), 3.50-5.50 (br, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.88-7.97 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.29-8.37 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.85 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.26 (s, 1H)

20 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 7'de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

25 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 3'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 3

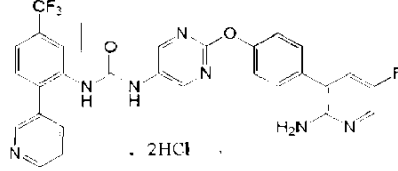
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
5.304	100
5.932	24.1

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
8.913	33.5
9.344	23.8
9.638	22.2
10.546	75.2
11.774	27.5
12.515	20.7
12.919	37.3
13.721	20.2
14.253	19.7
15.469	31.6
15.910	48.9
16.873	26.8
17.866	49.0
18.768	28.2
19.300	40.2
19.620	68.7
20.770	49.0
21.226	73.2
21.608	54.7
22.472	64.1
23.355	48.0
23.781	33.2
24.505	54.0

Örnek 4

5 **1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre dihidroklorid**

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine hidroklorik asit kullanılması haricinde Örnek 1'deki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle Bileşiğin (II) DMSO solüsyonu, IN hidroklorik aside eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Çöken kristal filtrasyon ile
5 toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik elde edilmiştir.



Özellikler: Kristalin beyaz katı

10 LC-MS: 562 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ4.00-5.50 (br, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.90-8.01 (m, 2 H), 8.21 (t, 1H), 8.32-8.39 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.93-9.00 (m, 1H), 9.84 (s, 1H)

15 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 8'de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda
20 aşağıdaki Tablo 4'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 4

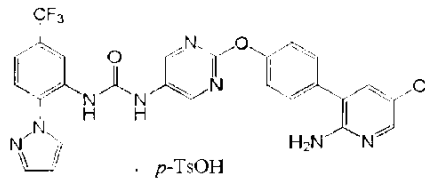
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.025	26.6
6.838	26.4
8.300	39.2
9.867	22.3
12.516	32.3
13.700	25.7

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
13.931	29.9
14.896	24.0
15.884	31.5
18.306	42.8
19.812	50.2
20.935	47.2
22.469	100
221.889	38.0
24.080	22.1

Örnek 5

5 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre p-Toluensülfonat

- Sırasıyla 2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)benzenamin yerine karşılık gelen 2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)anilin (CAS No.: 883881-78-5) ve 2-amino-3-bromo-5-floropiridin yerine 2-amino-3-bromo-5-kloropiridin kullanılması haricinde Referans Örnek 1 → Referans Örnek 2 → Referans Örnek 3 → Referans Örnek 4 → Örnek 1'dekiler ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Mevcut buluşun özellikleri amorfudur.



15

Özellikler: Amorf beyaz katı

LC-MS: 567 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.29 (s, 3H), 3.35-4.20 (br, 3H), 6.67-6.71 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H),

7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.57-8.61 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

Mevcut buluşun (amorft beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 9'da gösterilir.

5

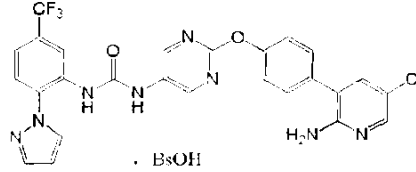
Örnek 6

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre Benzensülfonat

10

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine benzensülfonik asit kullanılması haricinde Örnek 5'teki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Ortaya çıkan mevcut bileşiğin özellikleri amorfur.

15



Özellikler: Amorf beyaz katı

LC-MS: 567 (M+H)⁺ ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.20-3.90 (br, 3H), 6.65-6.74 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.50-7.64 (m, 5H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.95-8.01 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.40-8.47 (m, 1H), 8.57-8.64 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

20

Mevcut bileşiğin (amorft beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 10'da gösterilir.

Örnek 7

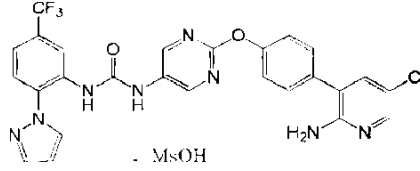
1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre Metansülfonat

30

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine metansülfonik asit kullanılması haricinde Örnek 5'teki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle Bileşik (III) (100 mg) eklenmiştir ve 50 ila 70°C'de 1.0 mL etil asetat içinde çözülmüştür. Bu solüsyona metansülfonik

asit (0.011 mL) içeren etil asetat solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılmıştır ve akabinde buz banyosu üzerinde 15 dakika karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kristal, filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik elde edilmiştir.

5



Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 567 (M+H)⁺

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.31 (s, 3H), 3.35-3.85 (br, 3H), 6.69 (dd, 1 H), 7.32 (d, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.72 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

- 15 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 11'de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

- 20 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 5'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 5

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
5.422	86.8
8.639	58.3
8.971	100
9.643	67.5
10.393	48.9
11.846	92.0

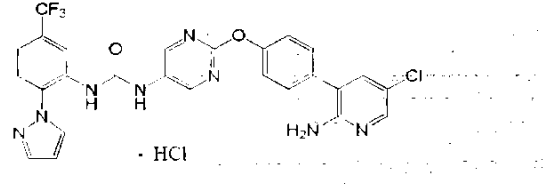
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
13.125	90.2
16.019	66.4
16.270	69.5
16.889	78.1
17.388	54.6
18.185	52.6
19.528	72.0
20.488	77.5
20.827	78.9
21.892	98.3
22.586	74.7
23.898	67.6

Örnek 8

1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-

il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre Hidroklorid

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine hidroklorik asit kullanılması haricinde Örnek 5'teki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle Bileşik (III) (90 mg) eklenmiştir ve 1.8 mL etil asetat ve 1.8 mL etanol içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 0.079 mL 4N hidroklorik asit-etil asetat solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve akabinde düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Ortaya çıkan kalıntıya etil asetat eklenmiştir, akabinde karıştırılmıştır. Ortaya çıkan kristal, filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik (97 mg) elde edilmiştir.



Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 567 (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.70-5.20 (br, 3H), 6.69 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.73 (d, 2H), 9.75 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)

- 10 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 12'de gösterilir.

(1) X-ışını toz kırınımı spektrumu

- 15 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 6'da gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

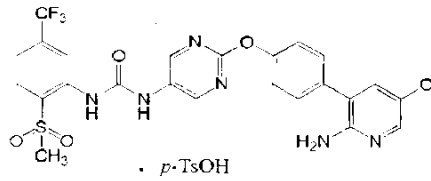
Tablo 6

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
5.628	26.1
10.371	31.4
10.725	67.1
11.289	32.5
12.303	22.4
12.733	53.3
13.680	25.8
14.028	37.5
14.531	31.2
16.071	41.9

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
16.639	78.3
17.932	63.8
18.660	63.6
18.910	92.9
19.891	62.8
20.755	53.8
21.350	87.7
22.519	100
22.840	62.5
24.327	80.1
24.740	41.9

Örnek 9

5 **1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-Toluensülfonat (Kristal A)**



10 Sırasıyla 2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)benzenamin yerine karşılık gelen 2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)anilin (CAS No.: 402-19-7) ve 2-amino-3-bromo-5-floropiridin yerine 2-amino-3-bromo-5-kloropiridin kullanılması haricinde Referans Örnek 1 → Referans Örnek 2 → Referans Örnek 3 → Referans Örnek 4 → Örnek 1'dekiler ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Örnek 1'in rekristalizasyon solventi olarak aseton
15 yerine etanol kullanılmıştır.

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal A)

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.70-4.60 (br, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.61-8.68 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

5

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 1’de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

- 10 Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 7’de gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 7

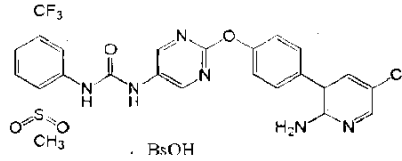
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.349	100
7.739	28.5
9.976	29.0
11.081	21.9
11.417	25.1
12.681	72.7
13.223	26.8
14.832	53.4
15.417	58.1
15.981	23.3
16.886	37.3
17.327	29.1
17.862	35.9
18.293	66.6
19.003	68.4

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
19.464	76.4
20.556	23.4
20.922	37.6
21.470	44.1
22.040	34.1
23.824	25.9
24.486	40.1

Örnek 10

5 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksil-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre Benzensülfonat (Kristal A)}

10 p-toluensülfonik asit monohidrat yerine benzensülfonik asit kullanılması haricinde Örnek 9'daki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Örnek 9'da kullanılacak Örnek 1'in rekristalizasyon solventi olarak aseton yerine asetonitril kullanılmıştır.



Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal A)

15 LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.39 (s, 3H), 3.45-4.10 (br, 3H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

20 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 2'de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 8'de gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

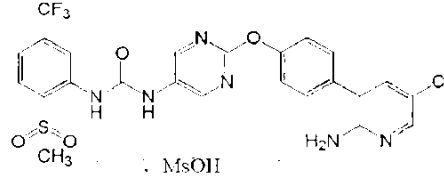
5 Tablo 8

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.774	81.7
7.779	21.2
10.256	31.6
11.201	20.3
11.502	19.4
13.540	55.9
15.649	100
16.015	42.9
17.127	21.5
18.005	59.4
18.412	70.5
18.700	48.4
19.522	68.3
20.254	31.7
20.638	42.5
21.649	30.6
21.950	29.9
22.659	29.4
23.487	37.3
24.572	67.8

Örnek 11

1-[2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksil]-5-pyrimidnyl]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre Metansülfonat

- 5 p-toluensülfonik asit monohidrat yerine metansülfonik asit kullanılması haricinde Örnek 9'daki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir. Diğer bir deyişle 120 mg Bileşik (I) eklenmiştir ve 50 ila 70°C'de 8.4 mL asetonitril içinde çözülmüştür. Bu solüsyona 0.22 mL 1 mol/L metansülfonik asit-asetonitril solüsyonu eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır ve akabinde buz banyosunda bir saat karıştırılmıştır.
- 10 Ortaya çıkan kristal filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle mevcut bileşik elde edilmiştir.



- 15 Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.32 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.45-3.95 (br, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.66 (d, 1 H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.62-8.67 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

20

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 3'te gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

- 25 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 9'da gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 9

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
4.626	32.8

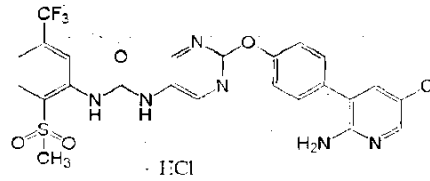
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
7.039	43.9
9.333	37.1
14.113	49.0
18.742	100
20.433	83.9
21.352	59.9
23.308	65.7
24.803	41.1

Örnek 12

5 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre Hidroklorid

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine hidroklorik asit kullanılması haricinde Örnek 9'daki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

10



Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 579 (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.40 (s, 3H), 3.45-3.95 (br, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.62-8.65 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 4'te gösterilir.

20

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 10'da gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

5 Tablo 10

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
4.599	48.4
5.952	33.1
7.057	67.1
7.750	33.5
9.381	27.9
10.187	33.7
11.824	58.7
12.213	51.2
13.013	28.3
15.273	43.3
17.808	100
18.494	49.8
18.787	72.7
19.887	34.0
20.520	60.8
21.117	59.5
21.956	37.1
22.514	51.9
23.669	37.7
24.537	41.1

Örnek 13

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-Toluensülfonat (Kristal B)

Örnek 9'da üretilen bileşik (10 mg) eklenmiştir ve 60 ila 80°C'de 0.7 mL asetonitril içinde çözülmüştür. Bu solüsyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve ortaya çıkan kristal kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal B)

10 LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.70-4.60 (br, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.61-8.68 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

15 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 13'te gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

20 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 11'de gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 11

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
5.16	28.2
5.57	20.7
7.01	100
9.62	22.4
9.97	23.1
10.83	18.4
11.15	15.4

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
12.20	21.0
13.47	19.6
14.63	25.2
15.81	24.5
16.30	24.8
17.63	124.0
18.26	18.7
19.28	40.1
19.93	39.4
20.72	53.5
21.25	27.1
21.73	22.9
22.88	22.8
23.51	18.7
24.30	16.4
24.74	21.4

Örnek 14

5 **1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-Toluensülfonat (Kristal I)}**

10 Örnek 9'da üretilen bileşik (10 mg) eklenmiştir ve 50 ila 75°C'de 110 µL %30 hidrate etanol içinde çözülmüştür. Bu solüsyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve ortaya çıkan kristal kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal I)

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.70-4.60 (br, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.61-8.68 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

- 5 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 14'te gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

- 10 Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 12'de gösterilen kırınım açısı (2 θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 12

Kırınım açısı (2 θ)	Nispi şiddet
6.30	33.8
7.72	49.5
9.63	77.1
10.27	18.5
11.44	13.2
12.39	19.3
13.11	18.3
13.36	17.7
14.09	20.2
15.40	91.0
16.14	30.8
16.94	84.6
17.69	100
17.90	82.7
18.65	35.9

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
19.33	29.8
19.73	62.9
20.23	34.1
20.68	35.8
21.09	88.0
22.44	29.6
23.02	26.9
24.51	21.1

Örnek 15

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksil-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre Benzensülfonat (Kristal B)}

Örnek 10'da üretilen bileşik (10 mg) eklenmiştir ve 50 ila 75°C'de 40 µL %30 hidrate etanol içinde çözülmüştür. Bu solüsyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve ortaya çıkan kristal kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal B)

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.39 (s, 3H), 3.45-4.10 (br, 3H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 15'te gösterilir.

20

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-K α ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 13'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

5 Tablo 13

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.96	25.0
7.87	30.0
8.69	23.2
9.44	15.7
10.02	20.4
10.55	30.6
12.51	23.5
13.59	27.9
15.02	18.6
15.65	43.3
16.42	49.7
16.69	80.6
17.00	28.4
17.98	98.2
18.91	98.2
20.44	18.2
20.74	29.9
21.04	48.7
21.44	100
22.79	30.2
24.22	49.2
24.37	50.8

Örnek 16**1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-{2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil}üre Benzensülfonat (kristal F)**

5

Örnek 10'da üretilen bileşik (10 mg) eklenmiştir ve 40 ila 60°C'de 200 µL aseton ve 50 µL asetik asit içinde çözülmüştür. Bu solüsyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve ortaya çıkan kristal kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

10

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal F)

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.39 (s, 3H), 3.45-4.10 (br, 3H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

15

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 16'da gösterilir.

20 (1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 14'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

25

Tablo 14

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.70	35.5
6.97	76.6
7.37	53.4
8.36	14.4
8.88	48.7
11.04	22.5

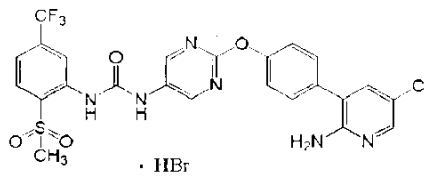
Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
13.40	14.9
13.88	27.8
14.84	17.7
15.48	25.0
16.59	41.7
17.40	15.2
18.24	23.6
19.12	81.1
19.73	100
20.38	45.5
20.83	38.5
21.32	28.3
22.30	21.3
22.85	20.8
24.33	37.6

Örnek 17

5 1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre Hidrobromid

p-toluensülfonik asit monohidrat yerine hidrobromik asit kullanılması haricinde Örnek 9'daki ile aynı işlemler takip edilmiştir, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

10



Özellikler: Kristalin beyaz katı

LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ3.40 (s, 3H), 4.41-5.34 (br, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H),
5 10.32 (s, 1H)

Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 17'de gösterilir.

10 (1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 15'te gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

15

Tablo 15

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.28	47.5
12.53	35.0
14.15	43.5
15.51	41.1
17.35	26.1
18.80	100
19.40	90.5
21.48	76.3
22.67	51.9
23.44	39.7
24.15	55.0

Örnek 18

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre p-Toluensülfonat (Kristal F)

5 Örnek 9'da üretilen bileşik (10 mg) eklenmiştir ve 60 ila 80°C'de 60µL %50 hidrate dioksan içinde çözülmüştür. Bu solüsyon oda sıcaklığında bir gece karıştırılmıştır ve ortaya çıkan katı, filtrasyon ile toplanmıştır ve akabinde kurutulmuştur, böylelikle aşağıdaki fiziksel özellik değerlerine sahip mevcut bileşik elde edilmiştir.

Özellikler: Kristalin beyaz katı (kristal F)

10 LC-MS: 579 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.70-4.60 (br, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.61-8.68 (m, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)

15 Mevcut bileşiğin (kristalin beyaz katı) X-ışını toz kırınımı spektrumu Şekil 18'de gösterilir.

(1) X-ışını Toz Kırınımı Spektrumu

20 Yukarıdaki kristal, Cu-Kα ışını kullanılarak elde edilen X-ışını toz kırınımı spektrumunda aşağıdaki Tablo 16'da gösterilen kırınım açısı (2θ) ve nispi şiddet verileri ile karakterize edilir.

Tablo 16

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
6.30	100.0
12.44	74.0
13.00	29.6
14.68	37.5
15.61	67.2
17.79	84.4
18.62	86.6

Kırınım açısı (2θ)	Nispi şiddet
21.54	44.8
23.82	37.3

Bileşik Karakteristiklerinin Deneysel Örnekleri:

Bileşik Karakteristikleri Deney 1: Çözünürlük ile ilgili Test

5

Yaklaşık 5 mg mevcut bileşik, bir test tüpünde tartılmıştır, bir karıştırıcı ve 5 mL yapay bağırsak suyu (FaSSIF; Reference 1: Pharmaceutical Research, Vol. 20, pp. 1674-1680, 2003 ve Reference 2: Biological & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 34, pp.401-407, 2011) test tüpüne eklenmiştir ve test tüpü akabinde hava geçirmeyecek şekilde yalıtılmıştır. Test tüpü, çözünürlük testi aparatına (Gilson, Quad-Z 215) yerleştirilmiştir ve karıştırma işlemi, 37°C ve 70 rpm'de gerçekleştirilmiştir. Test tüpündeki sıvının bir kısmı, sırasıyla 0.25, 0.5, 1, 3, 6 ve 24 saat geçtikten sonra toplanmıştır. Toplanan sıvı, filtre ile filtrelenmiştir ve filtrat, asetonitril ile 2 kata kadar seyreltilmiştir. Seyreltilen sıvı, 3,000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrasında üst faz, numune solüsyonu olarak kullanılmıştır ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile çözünürlük için hesaplanmıştır.

10

15

<Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Ölçüm Koşulları >

20

1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidinil]-3-[2-(metilsülfolil)-5-(triflorometil)fenil]üre durumu (Bileşik (I)) ve Bunun Asit Eklenmiş Tuzları:

(1) Aparat: Agilent HPLC 1100 Series

Kolon: Waters Xbridge C18 (4.6 mm iç çapta × 50 mm, 3.5 µm)

Kolon sıcaklığı: 40°C

25

Mobil faz bileşenleri: 20 mM Potasyum dihidrojenfosfat (pH 3.0)/Asetonitril (0 dakika: 55/45, 8 dakika: 20/80)

UV: 308 nm

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Numune raf sıcaklığı: 20°C

30

Numune enjeksiyon miktarı: 40 µL

- Ölçüm süresi: 8 dakika
Alıkonma zamanı: 3.3 dakika
(2) Aparat: HITACHI HPLC La Chrom ELITE
Kolon: Waters Xbridge C18 (4.6 mm iç çapta × 50 mm, 3.5 µm)
- 5 Kolon sıcaklığı: 40°C
Mobil faz bileşenleri: 20 mM Potasyum dihidrojenfosfat (pH 3.0)/Asetonitril (0 dakika: 55/45, 8 dakika: 20/80)
UV: 308 nm
Akış oranı: 1.0 mL/dakika
- 10 Numune raf sıcaklığı: 20°C
Numune enjeksiyon miktarı: 10 µL
Ölçüm süresi: 8 dakika
Alıkonma zamanı: 4.3 dakika
- 15 Sonuç olarak, örneğin, 0.25 saat geçtikten sonra yabancı Bileşiğin (I) çözünürlüğü ve bunun asit-ilaveli tuzlarının çözünürlüğü aşağıda gösterilmektedir. Örneğin, p-toluensülfonat olarak çözünürlük 96 µg/mL idi (serbest bir baz olarak Bileşik (I) için 74 µg/mL çözünürlüğe karşılık gelmektedir) ve metansülfonat olarak çözünürlük 55 µg/mL idi (serbest bir baz olarak Bileşik (I) için 74 µg/mL çözünürlüğe karşılık gelmektedir (serbest bir baz olarak Bileşik (I) için 47 µg/mL çözünürlüğe karşılık gelmektedir). Aynı zamanda, yabancı Bileşiğin (I) çözünürlüğü 7 µg/mL idi.
- 1-{2-[4-(2-amino-5-floropiridin-3-il)fenoksi]pirimidin-5-il}-3-[2-(piridin-3-il)-5-(triflorometil)fenil]üre durumu (Bileşik (II)) ve Bunun Asit Eklenmiş Tuzları:
- 25 (1) Aparat: HITACHI HPLC La Chrom ELITE
Kolon: Waters Xbridge Shield RP-18 (4.6 mm iç çapta × 50 mm, 3.5 µm)
Kolon sıcaklığı: 40°C
Mobil faz bileşenleri: 20 mM Potasyum dihidrojenfosfat (pH 3.0)/Asetonitril (0 dakika: 75/25, 10 dakika: 20/80, 10.1 dakika: 75/25, 15 dakika: 75/25)
- 30 UV: 312 nm
Akış oranı: 1.0 mL/dakika
Numune raf sıcaklığı: 25°C
Numune enjeksiyon miktarı: 5 µL
Ölçüm süresi: 10 dakika
- 35 Alıkonma zamanı: 5.9 dakika

(2) Aparat: Agilent HPLC 1100 Series

Kolon: Waters Xbridge Shield RP-18 (4.6 mm iç çapta × 50 mm, 3.5 µm)

Kolon sıcaklığı: 40°C

5 Mobil faz bileşenleri: 20 mM Potasyum dihidrojenfosfat (pH 3.0)/Asetonitril (0 dakika: 75/25, 10 dakika: 20/80, 10.1 dakika: 75/25, 15 dakika: 75/25)

UV: 312 nm

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Numune raf sıcaklığı: 20°C

Numune enjeksiyon miktarı: 5 µL

10 Ölçüm süresi: 10 dakika

Alıkonma zamanı: 5.6 dakika

Sonuç olarak, örneğin, 0.25 saat geçtikten sonra yabancı Bileşiğin (II) çözünürlüğü ve bunun asit-ilaveli tuzlarının çözünürlüğü aşağıda gösterilmektedir. Örneğin, di(p-toluensülfonat) olarak çözünürlük 99 µg/mL idi (serbest bir baz olarak Bileşik (II) için 61 µg/mL çözünürlüğe karşılık gelmektedir) ve dibenzensülfonat olarak çözünürlük 81 µg/mL idi (serbest bir baz olarak Bileşik (II) için 52 µg/mL çözünürlüğe karşılık gelmektedir. Aynı zamanda, yabancı Bileşiğin (II) çözünürlüğü 4 µg/mL idi.

20 1-(2-(1H-pirazol-1-il)-5-(triflorometil)fenil)-3-(2-(4-(2-amino-5-kloropiridin-3-il)fenoksi)pirimidin-5-il)üre durumu (Bileşik (III)) ve Bunun Asit Eklenmiş Tuzları:

Aparat: Agilent HPLC 1100 Series

Kolon: Waters Xbridge Shield RP-18 (4.6 mm iç çapta × 50 mm, 3.5 µm)

Kolon sıcaklığı: 25°C

25 Mobil faz bileşenleri: 20 mM Potasyum dihidrojenfosfat (pH 3.0)/Asetonitril (0 dakika: 52/48, 10 dakika: 20/80, 10.1 dakika: 52/48, 15 dakika: 52/48)

UV: 304 nm

Akış oranı: 1.0 mL/dakika

Numune raf sıcaklığı: 25°C

30 Numune enjeksiyon miktarı: 20 µL

Ölçüm süresi: 10 dakika

Alıkonma zamanı: 4.5 dakika

Sonuç olarak, örneğin, 0.25 saat geçtikten sonra yabancı Bileşiğin (III) çözünürlüğü ve bunun asit-ilaveli tuzlarının çözünürlüğü aşağıda gösterilmektedir. Örneğin, p-toluensülfonat olarak çözünürlük 55 µg/mL idi (serbest bir baz olarak Bileşik (III) için 42

$\mu\text{g/mL}$ çözünürlüğe karşılık gelmektedir) ve metansülfonat olarak çözünürlük $53 \mu\text{g/mL}$ idi (serbest bir baz olarak Bileşik (III) için $45 \mu\text{g/mL}$ çözünürlüğe karşılık gelmektedir. Aynı zamanda, yabancı Bileşiğin (III) çözünürlüğü $26 \mu\text{g/mL}$ idi.

5 **Bileşik Özellikleri Deney 2: Farmakokinetik ile ilgili Deney**

Mevcut bileşiklerin her birisinin bir süspansiyonu ve bunların serbest bazları (Bileşik (I), Bileşik (II) ve Bileşik (III)) hazırlanmıştır. Süspansiyon % 0.5 metil selüloz sulu bir solüsyon ile birlikte 0.2 mg/mL miktarında hazırlanmıştır. Mevcut bileşik ilgili serbest baza dönüştürüldüğü gibi 0.2 mg/mL miktarında hazırlanmıştır. Süspansiyonların her biri uygulamadan önceki gün önceden aç bırakılmış olan maymunun (erkek yengeç yiyen makak maymunu) bir prob vasıtasıyla gavaj ile verilmiştir. Süspansiyonun (ilaç solüsyonu) verilmesinden sırasıyla 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 ve 24 saat sonra, bir heparinize şırınga ile bir baş damarından 1 mL kan alınmıştır. Alınmış kan 3 dakika boyunca $12,000 \text{ rpm}$ 'de santrifüje tabi tutulmuştur, böylece bir plazma ayrılmıştır.

[Analitik Numunenin Hazırlanması ve Analizi]

Plazmanın $10 \mu\text{L}$ 'lik miktarına dahili bir standart madde (mevcut bileşiğe karşılık gelen serbest bazın bir denatüre gövdesi) içeren $200 \mu\text{L}$ miktarında asetonitril/etanol (7/3, h/h) eklenmiştir ve karıştırılmıştır. Karışım oda sıcaklığında 2 dakika boyunca $15,000 \text{ rpm}$ 'de santrifüje tabi tutulmuştur. Ultra saf bir su ile bir süpernatant 2 katına seyreltilmiştir ve LC/MC/MS vasıtasıyla analiz edilmiştir.

25 LC/MS/MS ile yapılan analiz aşağıdaki koşullar altında gerçekleştirilmiştir.

[LC/MS/MS Koşullar]

Analitik enstrüman: API-4000 (Applied Biosystems tarafından üretilmiştir)
 30 Analitik Kolon: CAPCELL PAK CR18 (2.0 mm I.D. \times 50 mm, $5 \mu\text{m}$)
 Akış oranı: 0.4 mL/dakika
 Mobil faz bileşenleri: 10 mM Amonyum asetat/Asetonitril (0 dakika: 55/45, 0.50 dakika: 55/45, 1.01 dakika: 10/90, 2.00 dakika: 10/90, 2.01 dakika: 55/45, 3.99 dakika: 55/45)
 Tarama türü: MRM (çoklu reaksiyon görüntüleme)
 35 Polarite: Pozitif

Sonuç olarak, mevcut bileşikler sırasıyla karşılık gelen serbest bazlara ilişkin olarak farmakokinetikte mükemmel sonuç vermişlerdir.

Bileşik Özellikleri Deney 3: İlaç Etkileşimi ile ilişkili Deney

5

Ultra saf suyun 319.92 µL'lik bir miktarı, 4/3 mol/L fosfat tampon solüsyonunun (pH 7.4) 30 µL'lik bir miktarı, 500 mmol/L EDTA·2Na'nın (etilendiamintetraasetik asit dihidrojen disodyum) 0.08 µL'lik bir miktarı, 20 mg/mL insan karaciğeri mikrozomunun 2 µL'lik bir miktarı bir reaksiyon karışımı hazırlamak için karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı 37°C sıcaklıkta 5 dakika boyunca bir su banyosu üzerinde inkübe edilmiştir ve 1 mmol/L test maddesinin 4 µL'lik bir miktarı karıştırmayı takiben daha sonra eklenmiştir. Buna ilaveten, reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir ve 20 mmol/L NAPH'ın (azaltılmış nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) 40 µL'lik bir miktarı karıştırmayı takiben daha sonra eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir ve 15 mmol/L testesteron preparasyonunun 4 µL'si karıştırmayı takiben daha sonra eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 5 dakika boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir ve reaksiyon karışımının 100 µL'si daha sonra toplanmıştır ve bir dahili – standart madde (d₇-6β-hidroksitestosterone) içeren asetonitrile eklenmiştir ve içerikler karıştırılmıştır, böylece reaksiyon sonlanmıştır. Bu yöntem ile elde edilen bir numune bir test maddesi eklenmiş numune olmaktadır. Bu sırada, yukarı açıklanan yöntemdeki bir koşul altında elde edilen numune, yalnızca test maddesinin bir preparasyon medyumu olan asetonitril/dimetil sülfoksitin (9/1, h/h) test maddesinin yerine eklendiği durum altında, bir kontrol numunesi olmaktadır. İlgili numunelerin tüm miktarları bir filtre plakası (MultiScreen (tescilli marka) Solvinert Filtre Plakaları, 0.45 µm Düşük-Bağlantılı Hidrofilik PTFE) kullanılarak 5 dakika boyunca 1,500 rpm'de bireysel olarak santrifüje tabi tutulmuştur. Santrifüje tabi tutulmuş numunelerin her birisi bir filtre ile filtrelenmiştir ve filtrat ultra saf su ile 2 kat seyreltilmiştir ve daha sonra analiz için sağlanmıştır. LC/MS/MS ile analiz aşağıdaki koşullar altında yapılmıştır.

30

[LC/MS/MS Koşulları]

Analitik enstrüman: API-4000 (Applied Biosystems tarafından üretilmiştir)

Analitik Kolon: Shim-pack XR-ODSII, 2.2 µm, 150 mm × 2 mm I.D.

35

Kolon sıcaklığı: 40°C

Mobil faz: %0.1 Formik asit/Asetonitril (50/50)

Akış oranı: 0.3 mL/dakika

Tarama türü: MRM (çoklu reaksiyon görüntüleme)

Polarite: Pozitif

5

[Veri Analiz Yöntemi]

Test maddesi eklenmiş numunede bir testosteron metabolitin (6β-hidroksitestosteron) tepe noktası oranı kullanılarak {(testosteron metabolitinin tepe noktası)/(dahili standart maddenin tepe noktası)} ve kontrol numunesinde testosteron metabolitin (6β-hidroksitestosteron) tepe noktası oranı kullanılarak {(testosteron metabolitinin tepe noktası)/(dahili standart maddenin tepe noktası)}, aşağıdaki Denklem 1'e göre bir İnhibisyon oranı (%) hesaplanmıştır.

15 [Denklem 1]

İnhibisyon oranı= { Test maddesi eklenmiş numunede testosteron metabolitinin tepe noktası } / (Kontrol numunesinde testosteron metabolitinin tepe noktası)} x (%)100

Sonuç olarak, her ne kadar mevcut bileşiğin konsantrasyonu 10 µM olmuş olsa dahi, bunun İnhibisyon oranı yaklaşık %21 ila % 34 olmuştur ve böylece mevcut bileşiğin ilaç etkileşiminin inanılmaz derecede zayıf olduğu bildirilmiştir. Öte yandan Patent Dokümanı 2'de açıklanan Örnek 85-226'nın İnhibisyon oranı ise %58 (10 µM) olmuştur ve %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀) 10 µM veya daha az olmuştur ve bundan dolayı da bileşik ilaç etkileşiminde yüksek olmuştur.

25

Farmakolojik Deney Örnekleri:

Farmakolojik Deney Örneği 1: insan TrkA-ifade eden hücreleri kullanılarak TrkA kinaz inhibe eden aktivitenin Ölçülmesi

30

Hücre sistemlerinde TrkA kinaz-inhibe eden aktivite insan TrkA ifade eden CHO-K1 hücreleri ve NFAT-*bla* (CellSenser™ TrkA-NFAT-*bla* CHO-K1 hücreleri, Invitrogen) kullanılarak ölçülmüştür.

35 Deneyden önceki gün, CellSenser™ TrkA-NFAT-*bla* CHO-K1 hücreleri % 0.5 diyaliz

yoluyla ayrılmış f3tal sığır serumu (Invitrogen), 0.1 mM nonesansiyel amino asitler (Invitrogen), 1 mM sodyum piruvat (Invitrogen) ve antibiyotikler (100 U/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin (Invitrogen))) içeren bir deney medyumunda(Opti-MEM1 Azaltılmış Serum Medyumu (Invitrogen) s3spanse edilmiştir ve bir 96 çukurcuklu şeffaf taban plakasında (Corning, Katalog No.: 3882) 2.4×10^4 h3creler/40 µL/çukurcuk bir yoğunlukta kaplanmıştır. Buna ilaveten, bazı ukurcuklara yalnızca 40 µL/ukurcuk (H3cresiz) oranında deney medyumu eklenmiştir. Deney g3n3nde, 10 mM mevcut bileşik (DMSO sol3syonu) bir 96-çukurcuklu plakaya (Costar, Katalog No.: 3363) dağıtılmıştır ve seri olarak DMSO ile seyreltilmiştir, b3ylece 3 geometrik oranında seri sol3syonlar hazırlanmıştır. Seri seyreltmeler 100 kat deney medyumu ile seyreltilmiştir, b3ylece 10 kat konsantrasyon ile mevcut bileşiğin bir sol3syonu hazırlanmaktadır (DMSO konsantrasyonu: %1). H3crelerin kaplandığı pleyte mevcut bileşik 5 µL/çukurcuk miktarında mevcut bileşik eklenmiştir ve pleyt 30 dakika boyunca 37°C sıcaklıkta %5 CO₂ ve %95 hava ile birlikte bir CO₂ ink3bat3r3nde ink3be edilmiştir. Bir kontrol ve bir boş için, %1 DMSO içeren deney medyumu mevcut bileşiğin sol3syonun yerine 5 µL/çukurcuk miktarında eklenmiştir. Daha sonra, NGF (Fare 2.5s, Natural, Invitrogen) içeren deney medyumu pleyte 5 µL/ukurcuk (NGF'nin nihai konsantrasyonu: 50 ng/ml) miktarında eklenmiştir ve pleyt 5 saat boyunca 37°C sıcaklıkta % 5 CO₂ ve % 95% hava ile birlikte bir CO₂ ink3bat3r3nde ink3be edilmiştir. Boş grup için, deney medyumu 5 µL/çukurcuk oranında NGF'nin yerine eklenmiştir. Bir raport3r deney algılama reaktifi pleyte 10 µL/çukurcuk oranında eklenmiştir, bunu oda sıcaklığında karanlıkta 120 dakikalık bir ink3basyon takip etmektedir. Raport3r deney algılama reaktifi LiveBLAzer™-FRET B/G Y3kleme Kitinden (Invitrogen) hazırlanmıştır. Analist GT (Molecular Devices Japan, K.K.) kullanılarak, çukurcukların her biri 405 nm'de uyarma ışığı ile ışınlanmıştır ve 460 nm ve 530 nm'de fl3oresan yoğunlukları 3l3lm3řt3r. ukurcukların her birinin 3z3lm3ř fl3oresan rezonans enerji transfer s3resi (TR-FRET) oranı aşağıdaki Denklem 2'ye g3re hesaplanmıştır.

[Denklem 2]

30

$$TR-FRET_{\text{oranı}} = (A_{460X} - A_{460F}) / (A_{530X} - A_{530F})$$

A_{460X} : Mevcut bileşiğik, kontrol veya boş yerin 460 nm'de fl3oresan yoğunluğu

A_{460F} : H3cresizin 460 nm'de fl3oresan yoğunluğu

35

A_{530X} : Mevcut bileşiğik, kontrol veya boş yerin 530 nm'de fl3oresan yoğunluğu

A_{530F} : Hüresizin 530 nm'de flüoresan yoğunluğu

Mevcut bileşiğin TR-FRET İnhibisyon oranı (%) aşağıdaki Denklem 3'e göre hesaplanmıştır.

5 [Denklem 3]

$$\text{İnhibisyon oranı (\%)} = \{1 - (A_X - A_B) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

A_X mevcut bileşiğin eklenmesi zamanında TR-FRET oranı

A_B : Boşun TR-FRET oranı

10 A_C : Kontrolün TR-FRET oranı

Mevcut bileşiğin IC_{50} değeri ilgili konsantrasyonlarda mevcut bileşiğin inhibisyon oranına dayalı olarak bir İnhibisyon eğrisinden hesaplanmıştır.

15 Sonuç olarak, mevcut bileşiğin Trk-A-inhibe eden aktivitesinin (IC_{50} değeri) 1 nM'den daha az olduğu ve Trk-A'Yı çok güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.

Farmakolojik Deney Örneği 2: KDR'nin Enzim-inhibe eden aktivite testi

20 Mevcut bileşik dimetil sülfoksit içerisinde çözülmüştür, böylece test konsantrasyonunun 100 kat bir miktarı hazırlanmıştır, 3 μ M. Solüsyon daha sonra ilaveten bir deney tampon maddesi ile (20 mM HEPES, % 0.01 Triton X-100, 2 mM DTT, pH 7.5) 25 kat seyreltilmiştir, böylece mevcut bileşiğin bir solüsyonu hazırlanmıştır. Benzer bir şekilde, bir pozitif kontrol madde solüsyonu bir pozitif kontrol maddesi ile hazırlanmıştır.

25 Mevcut bileşiğin 4-seferlik konsantrasyon solüsyonu (5 μ L) deney tampon maddesi ile ayarlanmıştır, substrat/ATP/metalin (Mg) 5 μ L'lik 4 seferlik konsantrasyon solüsyonu ve kinazın 10 μ L'lik 2 seferlik konsantrasyon solüsyonu polipropilen yapımı 384 çukurcuklu bir pleytin bir çukurcuğunda karıştırılmıştır ve bir saat boyunca oda sıcaklığında reaksiyona girmesi sağlanmıştır. Reaksiyon 60 μ L'lik bir Sonlandırma
30 Tamponu (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences) eklenerek sonlandırılmıştır. Reaksiyon solüsyonundaki substrat peptidi ve fosforile peptid ayrılmıştır ve miktarı belirlenmiştir. Kinaz reaksiyonu, substrat peptidinin pikinin yüksekliğinden (S) ve fosforile peptidin pikinin yüksekliğinden (S) hesaplanmış olan ürün oranından (P/(P+S)) değerlendirilmiştir. Aşağıdaki Tablo 17 KDR enzim İnhibisyon

aktivite testinde kullanılan bir substratı, bir substrat konsantrasyonunu, bir ATP konsantrasyonunu ve bir pozitif kontrol maddesini göstermektedir.

Tablo17

Kinaz	Substrat İsim	Konsantrasyon (nM)	ATP konsantrasyon (μ M)	Pozitif kontrol maddesi
KDR	CSKtide	1,000	75	Staurosporin

5

İnhibisyon oranı mevcut bileşiğin test çukurcuklarının ortalama sinyalinden hesaplanmıştır, öte yandan da sırasıyla % 0 inhibisyon olarak tüm reaksiyon bileşenlerini içeren kontrol çukurcuklarının ortalama sinyalini tanımlamaktadır ve % 100 inhibisyon olarak arka plan çukurcuklarının (enzim eklenmeksizin) ortalama sinyalini tanımlamaktadır. Sonuç olarak, 3 μ M'lik bir konsantrasyona sahip mevcut bileşik % 0 ila % 18' lik KDR inhibisyon oranına sahip olmuştur.

10

Bu sonuçtan, mevcut bileşiğin KDR inhibisyonunda çok zayıf olduğu ve selektif olarak güçlü bir şekilde TrkA'yı inhibe ettiği bildirilmiştir.

15

Farmakolojik Deney Örneği 3: Sıçanın NGF-indükleyen vasküler hiperpermeabilitesinin inhibe edici etkisi

Mevcut bileşiğin TrkA-inhibe eden aktivitesi in vivo değerlendirilmiştir. Bir medyum içerisinde çözülen mevcut bileşik arka tarafları tıraş edilmiş erkek CD (SD) IGS sıçanlarına (7 ila 9 haftalık, Charles River Laboratuvarları, Japonya) ağızdan verilmiştir (verilen hacim: 5 mL/kg). Bir medyum kontrol ve normal gruplara ağızdan verilmiştir (verilen hacim: 5 mL/kg). Uygulamadan 12 veya 14 saat sonra, salin içeren % 0.1 BSA (Sigma-Aldrich) içerisinde hazırlanan 3 μ g/mL'lik bir NGF (Fare 2.5s, Natural, Invitrogen) halotan anestezisi altında hayvanların arka tarafında 3 alanda intrakütanöz olarak verilmiştir (verilen hacim; 50 μ L/alan). Normal grup için, salin içeren % 0.1 BSA arka kısımdan 3 alandan intrakütanöz olarak verilmiştir (verilen hacim: 50 μ L/alan). İnkütanöz uygulamadan hemen sonra ise, salin içerisinde çözülmüş % 1 Evans Blue (Tokyo Chemical Industriy Co., Ltd.) kuyruk kısmından intravenöz olarak verilmiştir (verilen hacim: 3 mL/kg). Uygulamadan 10 dakika sonra, abdominal aortun kesilmesi ile kana sonucunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Arka kısımdaki (3 alan) intrakütanöz

20

25

30

uygulamanın alanları eksize edilmiştir ve cilt numuneleri bir 48-çukurcuklu pleytteki (Asahi Glass Co., Ltd.) çukurcuklara sırasıyla aktarılmıştır. Formamid (0.8 mL/çukurcuk) pleyte eklenmiştir ve pleyt kapatılmıştır ve gece boyunca 60°C' lik bir sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Formamid ekstraksiyon solüsyonu (200 µL) 96-çukurcuklu bir pleyte aktarılmıştır ve formamid içerisinde özütlenen Evans Blue' nun absorbanı (dalga uzunluğu: 620 nm) bir absorban mikroyet okuyucu (SpectraMAX 190, Molecular Devices Japan, K.K.) üzerinde ölçülmüştür. Formamid (0, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 ve 50 µg/mL) içerisinde çözülen Evans Blue' nun standart numuneleri absorban için (dalga uzunluğu: 620 nm) aynı zamanda ölçülmüşlerdir, böylece bir kalibrasyon eğrisi hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisine ve ilgili numunelerin absorbanına dayalı olarak, her bir numunede bulunan Evans Blue konsantrasyonu hesaplanmıştır. Bir hayvandan toplanmış olan üç cilt numunesi için Evans Blue konsantrasyonlarının hayvan için değerin elde edilmesi için ortalaması alınmıştır. Mevcut bileşiğin sıçan NGF-indüklenmiş vasküler hiper permeabilitesi için inhibisyon oranı aşağıdaki Denklem 4'e göre hesaplanmıştır.

[Denklem 4]

$$\text{İnhibisyon oranı (\%)} = \{1 - (A_X - A_N) / (A_C - A_N)\} \times 100$$

20

A_X : mevcut bileşiğin Evans Blue konsantrasyonu (bir hayvandan 3 numunenin ortalama bir değeri)

A_N : normal grubun Evans Blue konsantrasyonu (bir hayvandan 3 numunenin ortalama bir değeri)

25

A_C : kontrol grubunun Evans Blue konsantrasyonu (bir hayvandan 3 numunenin ortalama bir değeri)

Sonuç olarak, mevcut bileşiğin (ilgili serbest baza (Bileşik (I), Bileşik (II) veya Bileşik (III) dönüştürüldüğü biçimde 1 mg/ kg' lik bir miktarda verilen) çok uzun bir süre geçmesinden sonra dahi, kuvvetli bir şekilde sıçan NGF-indüklenmiş vasküler hiper permeabiliteyi inhibe ettiği bildirilmiştir. Örneğin, Bileşiğin (I) hidrokloridi yaklaşık olarak % 100 oranında (uygulamadan 14 saat önce) bir inhibisyon oranına sahip olmuştur; Bileşiğin (II) di(p-toluensüfonat)ı yaklaşık olarak % 78 oranında (uygulamadan 12 saat önce) bir inhibisyon oranına sahip olmuştur; ve Bileşiğin (III) metansüfonatı yaklaşık olarak % 97 (uygulamadan 14 saat önce) oranında bir inhibisyon oranına sahip olmuştur. Öte yandan Patent Dokümanı 2'de açıklanan Örnekler 85-90 ve Örnekler 85-

35

146 sırasıyla % 54 oranında (1mg/kg: uygulamadan 12 saat ince) ve % 26 oranında (1mg/kg: uygulamadan 14 saat önce) sıçan NGF-indüklenmiş vasküler hiper permeabilitenin inhibisyon oranına sahip olmuşlardır.

5 **Farmakolojik Deney Örneği 4: sodyum monoiodoasetat-indüklenmiş model sıçanlar üzerinde analjezik etki**

Sodyum monoiodoasetat (bundan böyle "MIA" olarak kısaltılmaktadır) (Sigma-Aldrich Japan) ile indüklenmiş model sıçanların kullanılması ile, mevcut bileşik bunların analjezik etkisi için değerlendirilmiştir.

(1) MIA-indüklenmiş model sıçanların hazırlanması

İzofluran anestezisi altında, sıçanlar sağ arka bacaklarının dizleri etrafından tıraş edilmişlerdir ve bir 29 G iğne ile birlikte bir şırınga (BD Lo-Dose, Beckton Dickinson Japonya) kullanılarak sağ arka bacak diz bölgesi eklemine 25 µL miktarında bir 120 mg/mL MIA solüsyonu uygulanmıştır. Normal bir kontrol grubuna, 25 µL miktarında salin uygulanmıştır.

(2) Grup organizasyonu ve gruplama

Dahil edilmiş gruplar bunlardır, bir normal kontrol grubu, bir hastalık kontrol grubu, bir mevcut bileşik-verilmiş grup ve bir tramadol-verilmiş grup veya morfin-verilmiş grup. Normal kontrol grubundan başka, sıçanlar gruplanmışlardır böylece yukarıda (1) açıklandığı gibi bir yonteme göre hazırlanan MIA ile indüksiyondan 14 gün sonrasında model sıçanların sağ arka bacak ağırlık yükü oranı (ölçüm yöntemi daha sonra açıklanacaktır) tüm gruplar arasında eşit olmuştur.

(3) Mevcut bileşiğin, tramadol veya morfinin verilmesi

0.1, 0.3 veya 1 mg/mL (ilgili serbest baza sırasıyla Bileşik (I), Bileşik (II) veya Bileşik (III)'e dönüştürüldüğü biçimde konsantrasyon) miktarında bir solüsyon hazırlamak için mevcut bileşik Wellsolve (Celeste Corporation) içerisinde çözündürülmüştür. Hazırlanmış 0.1, 0.3 veya 1 mg/mL solüsyon damıtık su ile 5 kat seyreltilmiştir, böylece 0.02, 0.06 veya 0.2 mg/mL solüsyon (Wellsolve'ın nihai konsantrasyonu: % 20) hazırlanmıştır.

Pozitif kontrol ilacı olan tramadol 2 mg/mL miktarında bir solüsyon hazırlamak için salin içerisinde çözdürülmüştür. Alternatif olarak pozitif kontrol ilacı olan morfin, 0.6 mg/mL solüsyon hazırlamak için salin içerisinde çözdürülmüştür. MIA ile indüksiyondan sonra gün 14 ile gün 23 arasında, mevcut bileşiğin bir solüsyonu (0.1, 0.3, or 1 mg/kg) (ilgili serbest baza sırasıyla Bileşik (I), Bileşik (II) veya Bileşik (III)'e dönüştürüldüğü biçimde konsantrasyon) 10 gün boyunca günde iki kez mevcut bileşik grubuna oral yolla tekrar eder bir şekilde verilmiştir. MIA ile indüksiyondan sonra 24. Günde, mevcut bileşik solüsyonu ilaveten sağ arka bacak ağırlık yükü oranının ölçülmesinden 3 saat önce ağızdan verilmiştir ve salin ölçümden bir saat önce subkütanöz olarak verilmiştir.

10 Tramadol grup veya morfin grubu MIA ile indüksiyondan sonra 14. Gün ile 23. Gün arasında 10 gün boyunca günde iki kez %20 Wellsolve ile tekrar eder biçimde ağızdan verilmiştir. MIA ile indüksiyondan sonra 24. Günde, % 20 Wellsolve ilaveten sağ arka bacak ağırlık yükü oranının ölçümünden 3 saat önce ağızdan verilmiştir ve bir tramadol solüsyon (10 mg/kg) veya bir morfin solüsyonu (3 mg/kg) ölçümden bir saat önce

15 subkütanöz olarak verilmiştir. Buna ilaveten, normal kontrol grubu ve hastalık kontrol grubu MIA ile indüksiyondan sonra 14.gün ile 23. Gün arasında 10 gün boyunca günde iki kez %20 Wellsolve ile tekrar eder biçimde ağızdan verilmiştir. MIA ile indüksiyondan sonra 24. Günde, % 20 Wellsolve ilaveten sağ arka bacak ağırlık yükü oranının ölçümünden 3 saat önce ağızdan verilmiştir ve salin ölçümden bir saat önce

20 subkütanöz olarak verilmiştir.

(4) Sağ arka bacak ağırlık yükü oranının ölçümü

Sağ ve sol arka bacakların ağırlık yükü Linton Inkapasitans Test Cihazı (MJS Technology INC., UK) ile ölçülmüştür. Yani, bir sıçan Linton Inkapasitans Test Cihazı üzerinde bir münhasır kafese aktarılmıştır ve ayarlanmıştır böylece sol ve sağ arka bacaklar sırasıyla bir çift gravimetrik sensörün üzerinde yer almıştır. Sıçanın sol ve sağ ve ileri ve geri dengelendiğini doğruladıktan sonra, sol ve sağ arka bacağın ağırlık yükü sırasıyla 3 saniye boyunca ölçülmüştür. Ağırlık yükünün ölçümü her bir sıçan için 3 kez

30 tekrarlanmıştır. Stabil ölçülmüş değerler elde etmek için, sıçanlar 20 dakika boyunca veya bir günden daha uzun 5 veya daha fazla gün boyunca MIA ile indüksiyon günü ve indüksiyondan sonra 12. Gün arasında münhasır kafesinde uygun duruma getirilmiştir. İlaveten, sıçanlar yaklaşık 10 dakika boyunca ağırlık yükünün ölçümünden hemen önce kafeste koşullara uygun hale getirilmiştir. Sağ ve sol arka bacakların ağırlık yükü MIA

35 ile indüksiyondan sonra 14. Günde gruplamadan önce ölçülmüştür ve normal kontrol

grup, hastalık kontrol grubu, mevcut bileşik verilmiş grup (uygulamadan 3 saat sonra), tramadol verilmiş grup (uygulamadan bir saat sonra) ve morfin verilmiş grup (uygulamadan bir saat sonra) için indüksiyondan sonra 24. Günde ölçülmüştür. Sağ ve sol arka bacak ağırlık yüklerin ortalama değerlerine dayalı olarak, her iki arka bacağa ilişkin olarak sağ arka bacak ağırlık yükü oranı aşağıdaki Denklem 5'e göre hesaplanmıştır. Ölçüm kör bir biçimde gerçekleştirilmiştir. Mevcut bileşiğin yüzde iyileşmesi aşağıdaki Denklem 6'ya göre MIA ile birlikte indüksiyondan sonra 24. Günde her bir grubun sağ arka bacak ağırlık yüküne dayalı olarak hesaplanmıştır, böylece mevcut bileşiğin analjezik etkisi değerlendirilmiştir.

10

[Denklem 5]

Sağ arka bacak ağırlık yükü oranı $B (\%) = \{ A_R / (A_R + A_L) \times 100 \}$

15 A_R : Sağ arka bacak ağırlık yükü (sıçan başına üç ölçümün ortalama değeri) A_L : Sol arka bacak ağırlık yükü (sıçan başına üç ölçümün ortalama değeri)

[Denklem 6]

20 Mevcut bileşiğin yüzde gelişimi $(\%) = \{ 1 - (B_T - B_C) / (B_N - B_C) \} \times 100$ B_C : normal kontrol grubunun ortalama değeri B_N : hastalık kontrol grubunun ortalama değeri B_T : mevcut bileşik grubunun ortalama değeri.

25

Sonuç olarak, mevcut bileşik tramadolünkünden (yüzde iyileşme: % 43) ve morfininkiden (yüzde iyileşme: % 54) daha fazla veya bunlara eşdeğer bir yüzde iyileşmeye sahip olmuştur, bunların her biri yaygın bir şekilde analjezik ajan olarak kullanılmaktadır. Örneğin, Bileşiğin (I) hidrokloridi yaklaşık % 54'lük (pozitif kontrol ilacı: morfin) bir yüzdede iyileşmeye sahip olmuştur; Bileşiğin (II) di(p-toluensülfonat)ı yaklaşık % 53'lük (pozitif kontrol ilacı: morfin) bir yüzdede iyileşmeye sahip olmuştur; Bileşiğin (III) metansülfonatı yaklaşık % 61'lik (pozitif kontrol ilacı: tramadol) bir yüzdede iyileşmeye sahip olmuştur. Dolayısıyla, mevcut bileşiğin tramadol ve morfine eşdeğer veya daha yüksek bir analjezik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.

35

Farmakolojik Deney Örneği 5: İnsan kolon kanseri hücre hattı KM12 üzerinde Anti-tümör etkisi

Bir insan kolon kanseri hücre hattı olan KM12'nin (ATCC, Inc., Katalog No. RBC0805) kullanılması ile, mevcut bileşiğin anti-tümör etkisi değerlendirilmiştir. KM12, % 10 hacminde inaktive fetal sıgır serumu (FBS) ve % 1 hacminde penisilin-streptomisin sıvısı (Life Technologies Corporation) içeren bir DMEM (Life Technologies Corporation, Katalog No. 11965) içine kaplanmıştır ve alt kültürlenmiştir. Mevcut bileşik ile tedaviden önceki günde, % 0.23 Trizin-EDTA kullanılarak yzdzürülmüştür ve kaptan santrifüj 5 10 tütünün içine KM12 kurtarılmıştır.. KM12 oda sıcaklığında 3 dakika boyunca 180 gramda santrifüje tabi tutulmuştur ve bir hücre sedimenti daha sonra DMEM medyumunun 10 mL'lik miktarında süspansiyon edilmiştir. KM12 süspansiyonunun bir kısmı toplanmıştır, bunun hücre sayısı sayılmıştır ve daha sonra KM12 bir DMEM medyumunda 5×10^4 hücreler/mL yoğunlukta bir hücrede süspansiyon edilmiştir, böylece 15 bir hücre süspansiyon hazırlanmaktadır. Bir 96 çukurcuklu doku kültürü pleyti içine (Asahi Glass Co., Ltd.), KM12 süspansiyonunun 100 µL/çukurcuk miktarı kaplanmıştır ve pleyt % 5 CO₂ ve % 95 hava içinde 37°C sıcaklıktaki koşullar altında 16 saat boyunca kalması sağlanmıştır. Mevcut bileşik ile tedavi gününde, 10 mmol/L mevcut bileşik (DMSO solüsyonu) DMSO ile seri şekilde seyreltilmiştir, böylece sırasıyla 0.03, 20 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 ve 100 µmol/L konsantrasyona sahip mevcut bileşik solüsyonları hazırlanmaktadır. Buna ilaveten bu DMSO solüsyonları medyum ile birlikte 100 kat seyreltilmiştir, böylece sırasıyla 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 ve 1,000 nmol/L konsantrasyonuna sahip mevcut bileşiği içeren bir ortam hazırlanmıştır. 16 saat boyunca içerisinde KM12'nin statik kültüre tabi tutulduğu 96-çukurcuklu doku kültürü 25 plakası dâhilindeki medyum dekantasyon vasıtasıyla çıkarılmıştır. Daha sonra, her bir çukurcuğa DMEM medyumunu eklenmiştir ve yukarıda hazırlanmış medyum mevcut bileşiği sırasıyla 90 ve 10 µL/çukurcuk miktarında içermiştir (mevcut bileşiğin nihai konsantrasyonu 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 ve 100 nmol/L olmuştur). Daha sonra, % 5 CO₂ ve % 95 hava ortamında 37°C sıcaklıkta olan koşullar altında 72 saat boyunca 30 pleyt statik kültüre tabi tutulmuştur. Statik kültürün tamamlanmasından sonra, bir CellTiter-Glo Luminesans Hücre Canlılığı Deney Kiti (Promega, G7571) kullanılarak, her bir çukurcuğu bir lüminesans sinyali (ilgili lüminesans birimi, RLU) bir mikro pleyt okuyucu ile ölçülmüştür. Medyum grubunun (sıfır (0) olan mevcut bileşik konsantrasyonuna sahip DMSO solüsyonunun verildiği grup) üç çukurcuğunun

RLU'sunun ortalama bir değeri hesaplanmıştır ve her bir çukurcuk içerisindeki bir KM12 oğalma oranı aşağıdaki Denklem 7'ye göre hesaplanmıştır.

[Denklem 7]

5

$$\text{KM12 oğalma oranı (\%)} = (\text{her bir ukurcuğun RLU'su}) / (\text{medyum grubunun RLU'sunun ortalama değeri}) \times 100$$

Daha sonra, mevcut bileşik ile tedai edilen gruba ilişkin olarak, her bir ukurcukta bir KM12 oğalma inhibisyon oranı aşağıdaki Denklem 8'e göre hesaplanmıştır.

10

[Denklem 8]

$$\text{KM12 oğalma inhibisyon oranı (\%)} = 100 - (\text{KM12 oğalma oranı (\%)})$$

15

Sonuç olarak, mevcut buluşun KM12'nin çoğalmasını güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.

[Formülasyon rnekleri]

20

Formülasyon rneği 1

Aşağıdaki bileşenler geleneksel bir yönteme göre karıştırılmıştır, tabletlere sıkıştırılmıştır, böylece tablet başına aktif ieriğim 10 mg'lık bir miktarının içeren 10,000 tablet elde edilmektedir.

25

1-{2-[4-(2-ammo-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidmil}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid:	100 g
Kalsiyum karboksimetil selüloz (parçalayıcı ajan):	20 g
Magnezyum stearat (yağlayıcı):	10 g
Mikrokristal selüloz:	870 g

Formülasyon rneği 2

Aşağıdaki bileşenler geleneksel bir yöntemle göre karıştırılmıştır, bir toz filtresi vasıtasıyla filtrelenmiştir, 5 ml'lik miktarlarda ampullere dağıtılmıştır ve otoklavda termal olarak sterilize edilmiştir, bundan dolayı da ampul başına aktif içeriğin 20 mg'lık bir miktarını içeren 10,000 ampul elde edilmiştir.

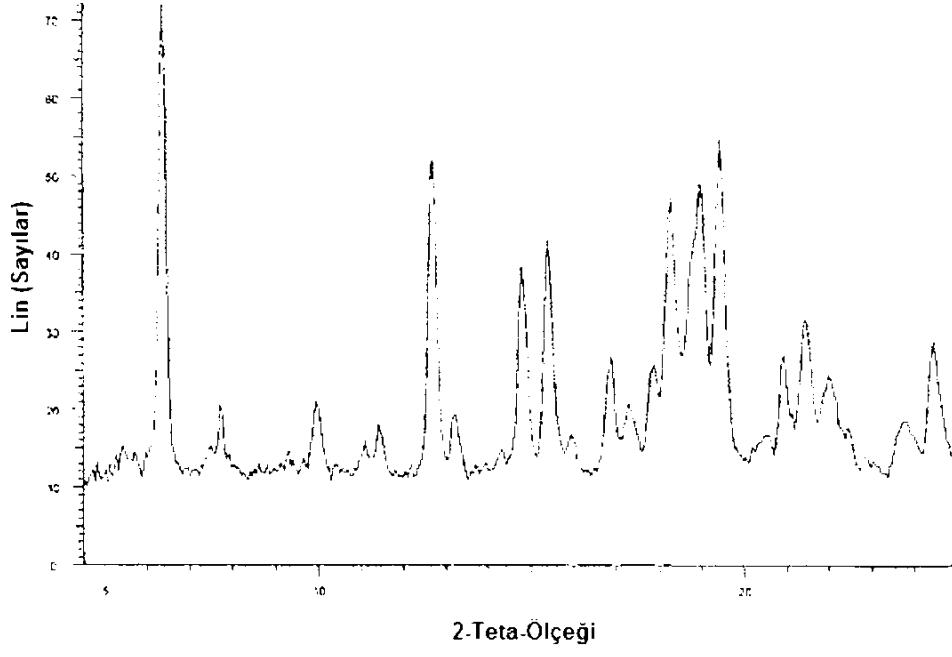
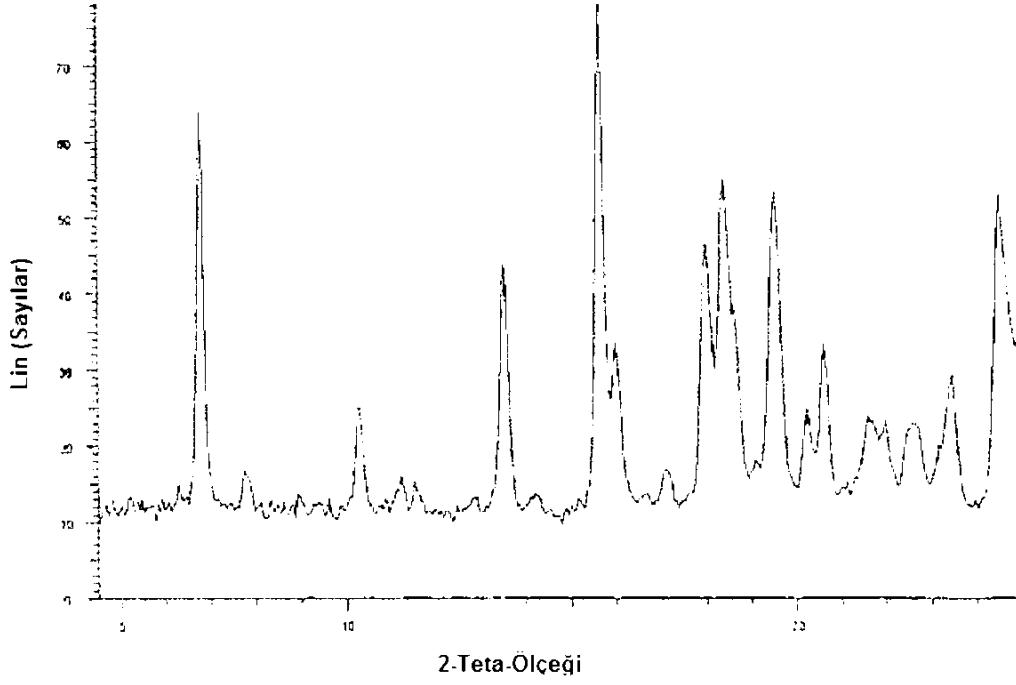
5

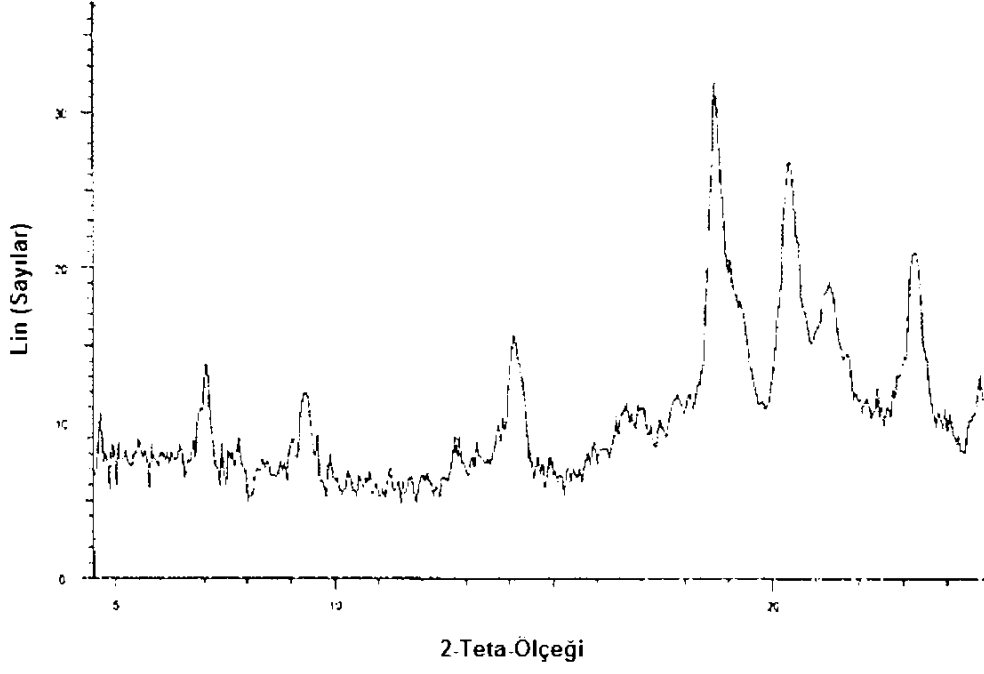
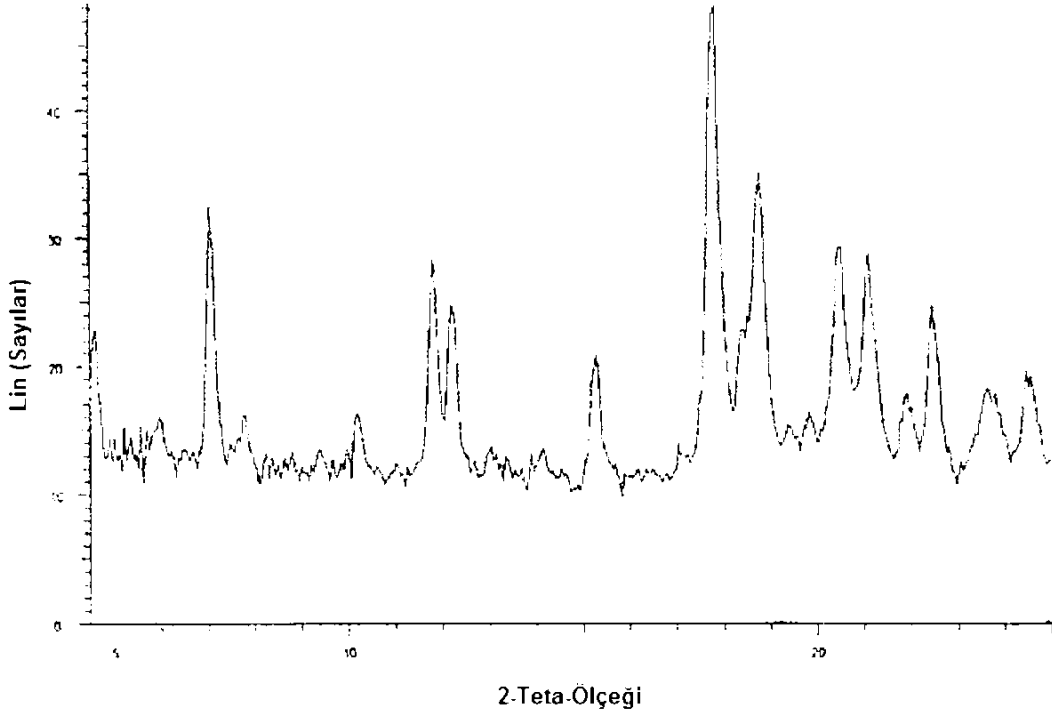
1-{2-[4-(2-amino-5-kloro-3-piridinil)fenoksi]-5-pirimidini}}-3-[2-(metilsülfonil)-5-(triflorometil)fenil]üre hidroklorid:	200 g
Manitol:	20 g
Saf su:	50 L

ENDÜSTRİYEL UYGULANABİLİRLİK

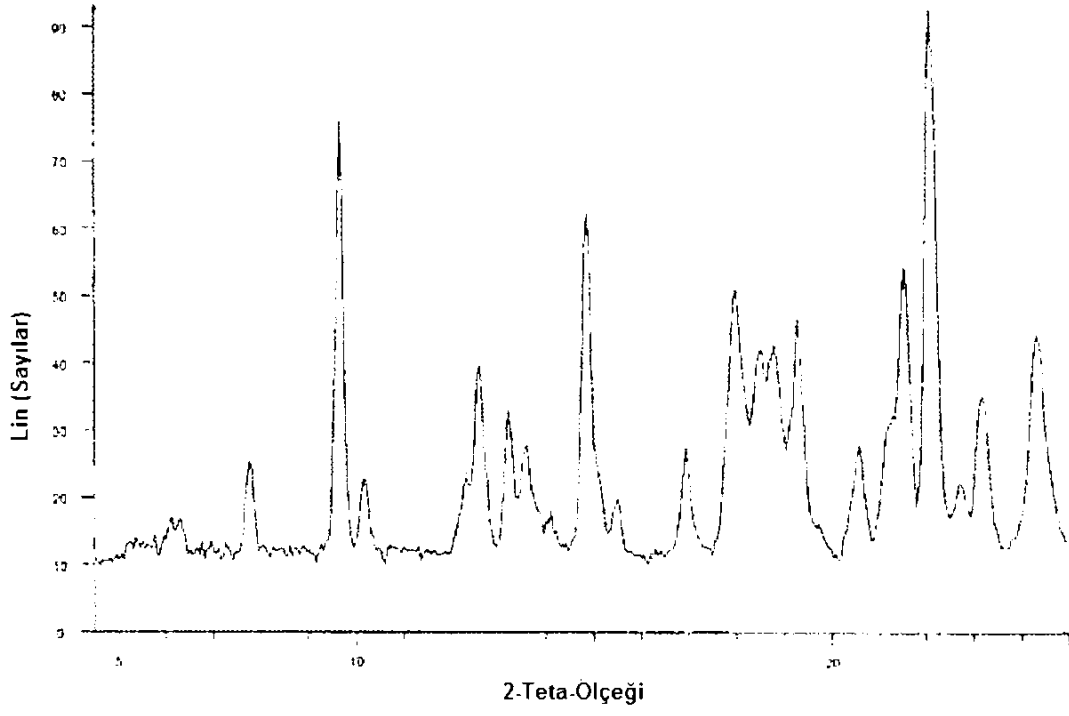
Mevcut bileşik Trk-inhibe eden aktivite sergilemektedir ve bundan dolayı da örneğin ağrı, pruritus, alt üriner sistem disfonksiyonu, astım, alerjik rinit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Chagas hastalığı ve kanser gibi Trk-ilişkili hastalıkların bir profilaktik ve/veya terapötik ajanı olarak faydalıdır.

15

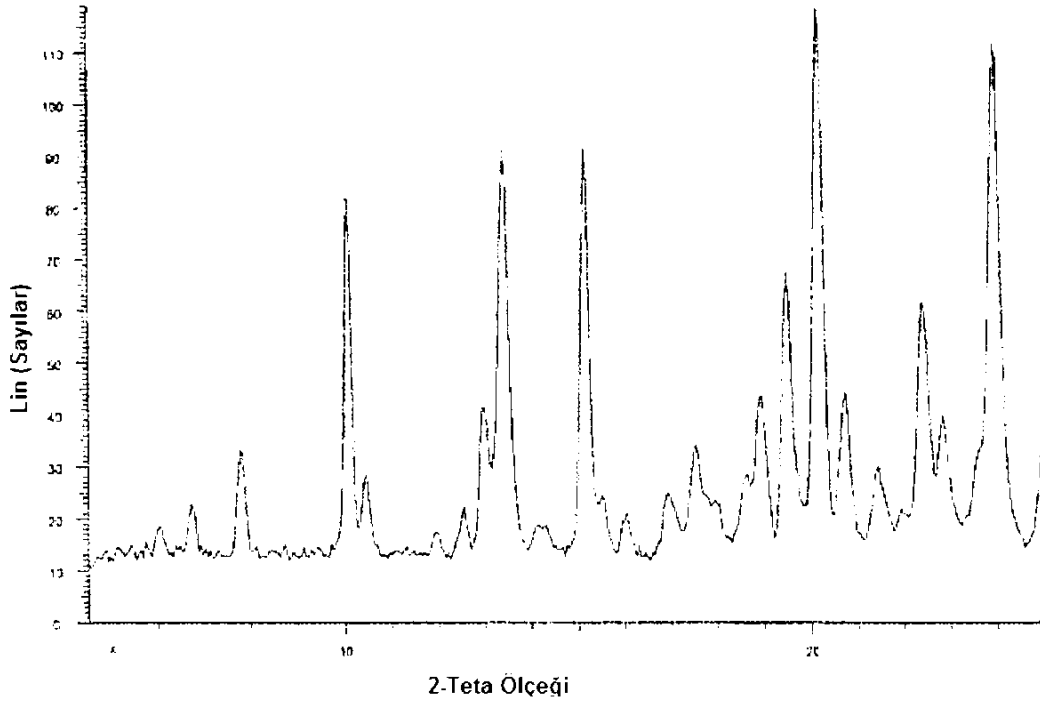
[ŞEKİL 1]**[ŞEKİL 2]**

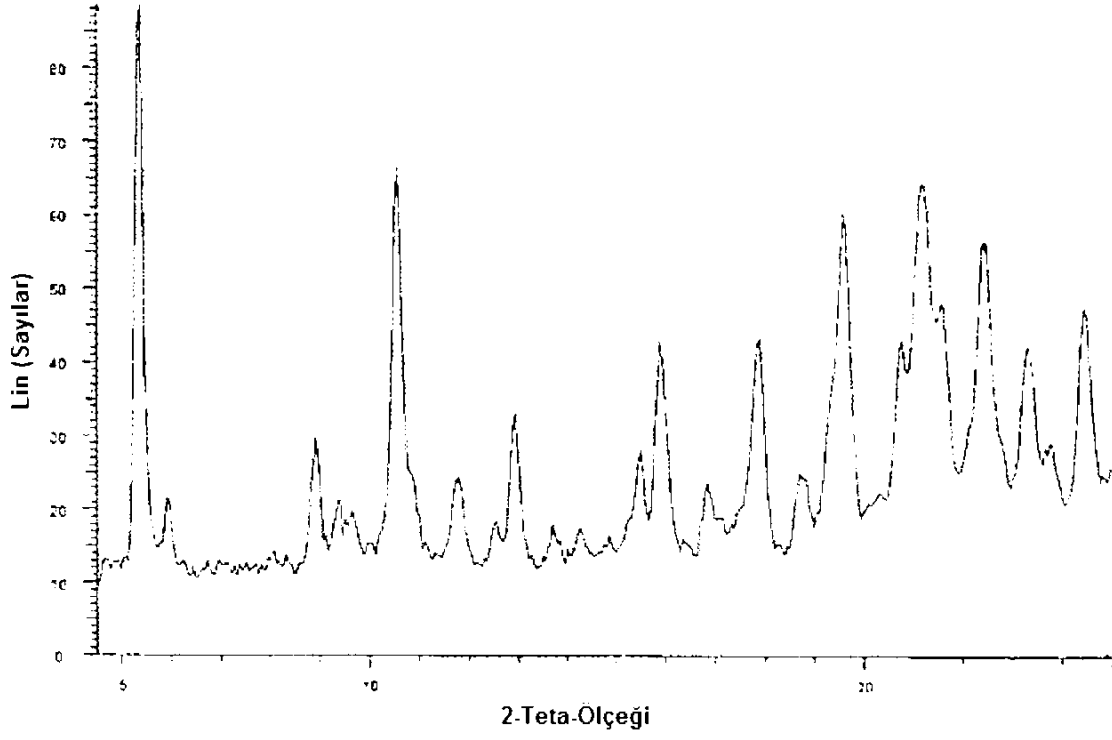
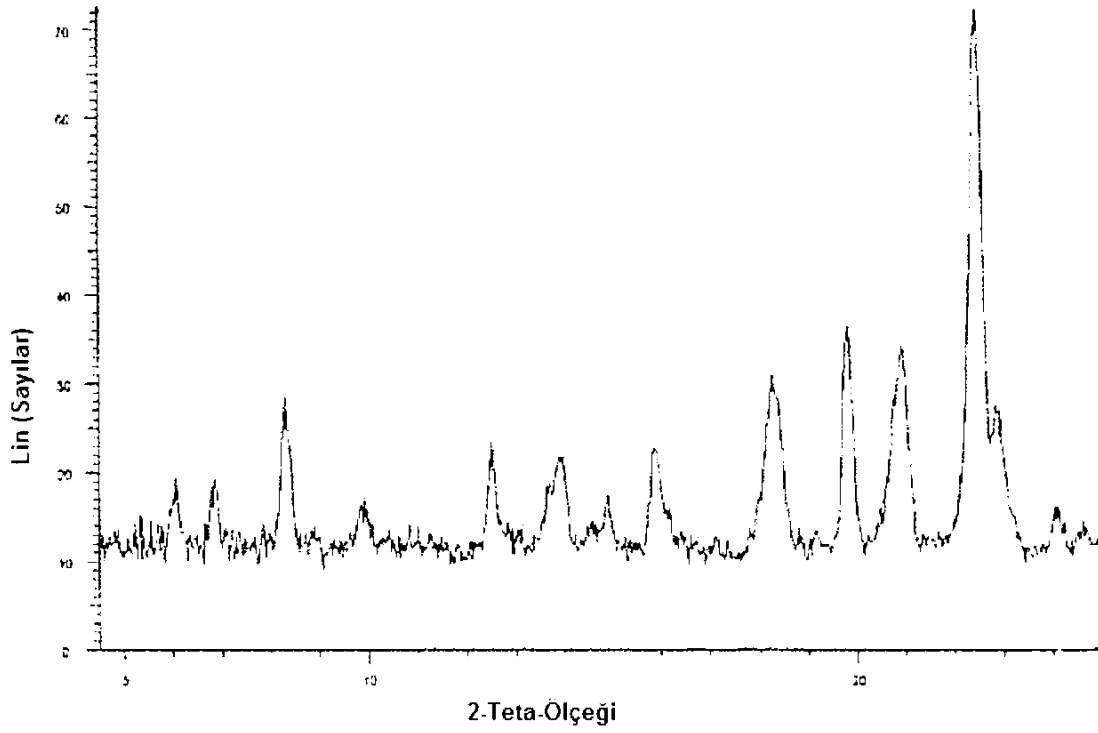
[ŞEKİL 3]**[ŞEKİL 4]**

[ŞEKİL 5]

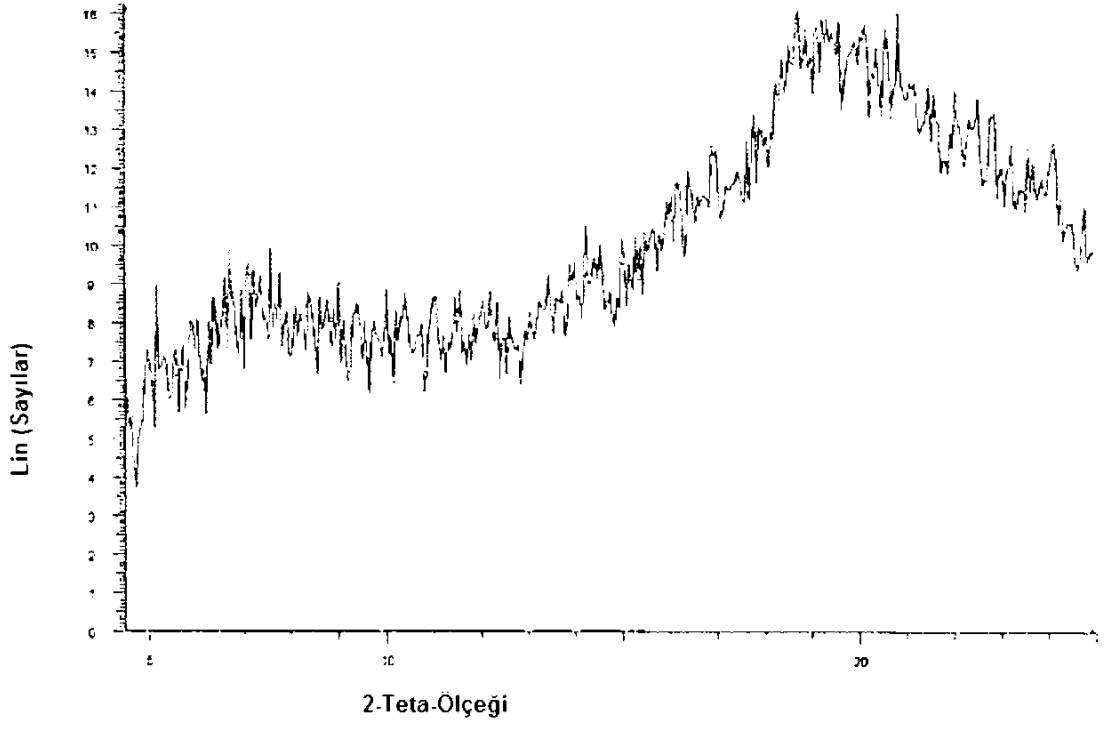


[ŞEKİL 6]

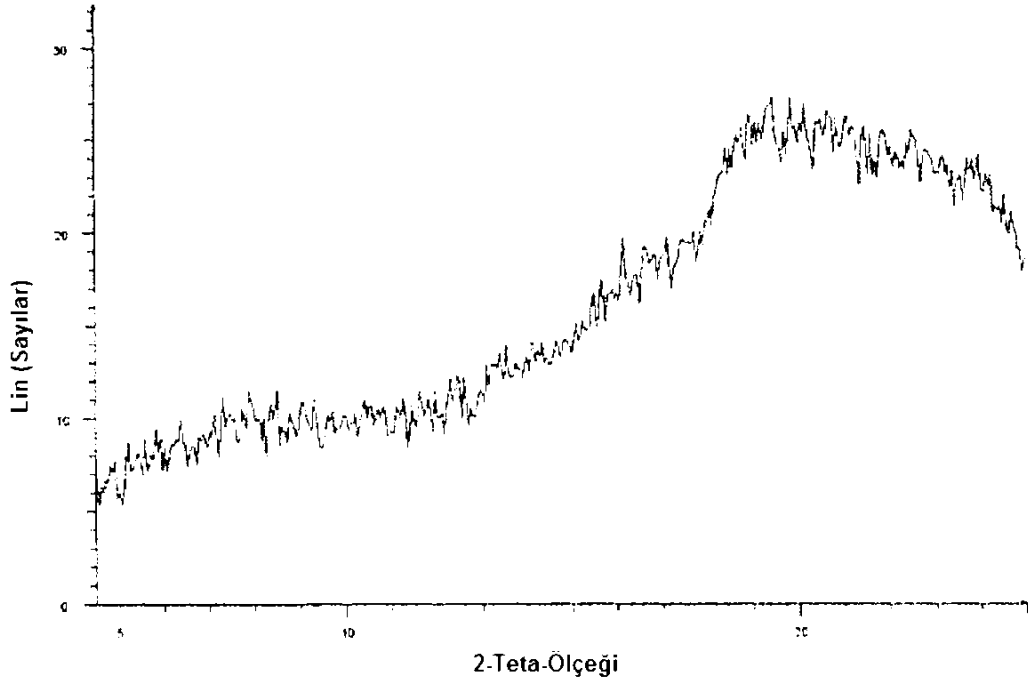


[ŞEKİL 7]**[ŞEKİL 8]**

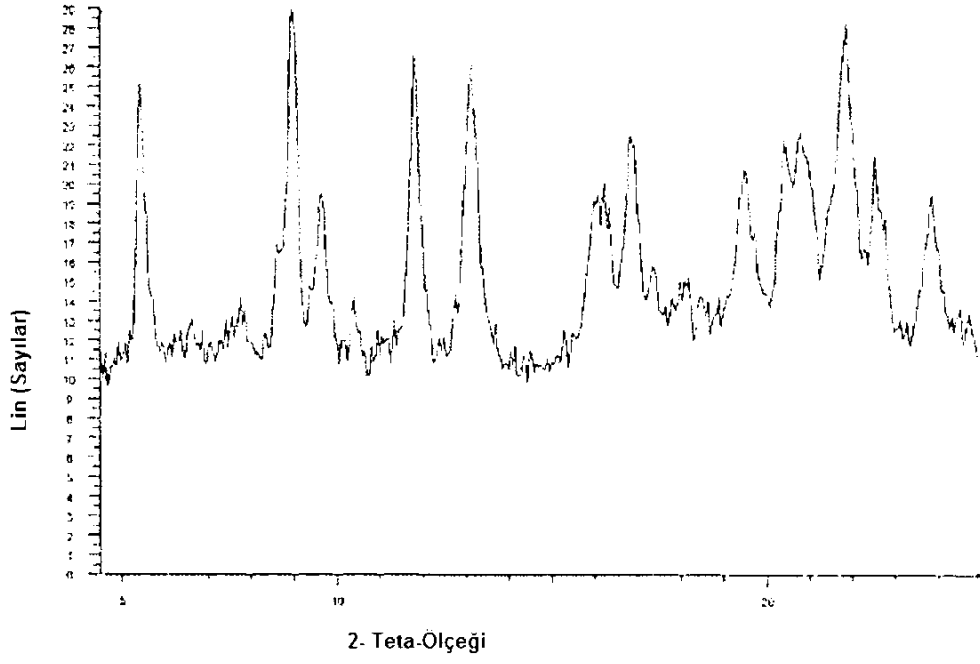
[ŞEKİL 9]



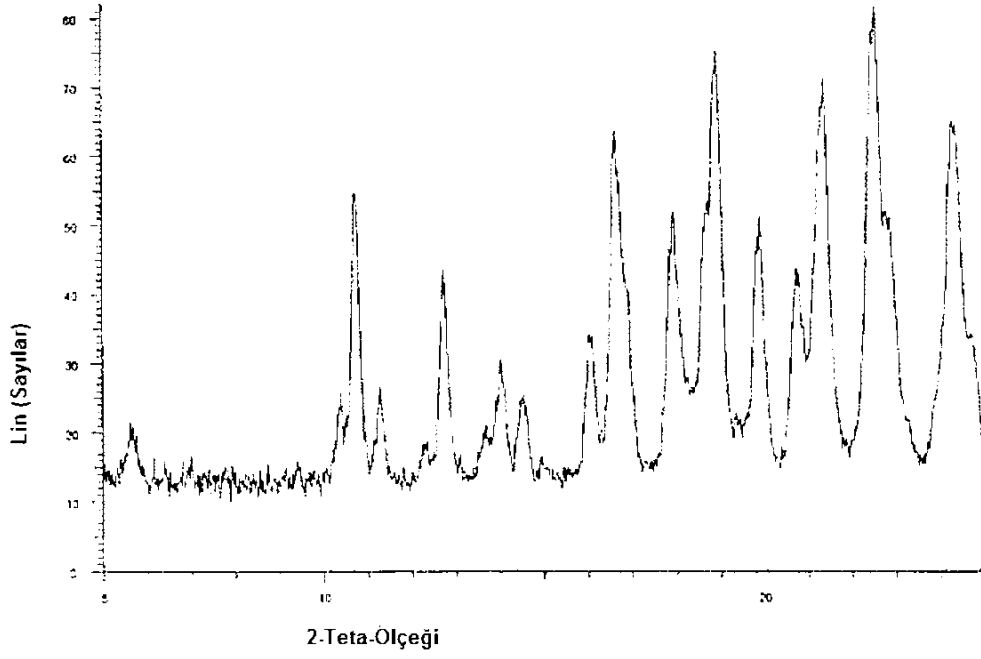
[ŞEKİL 10]

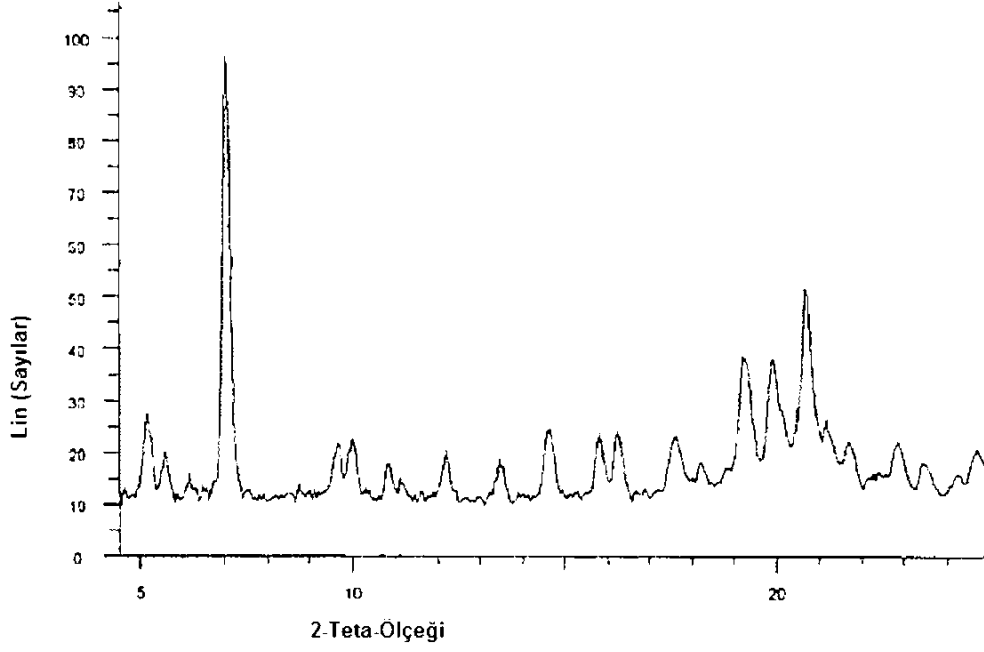
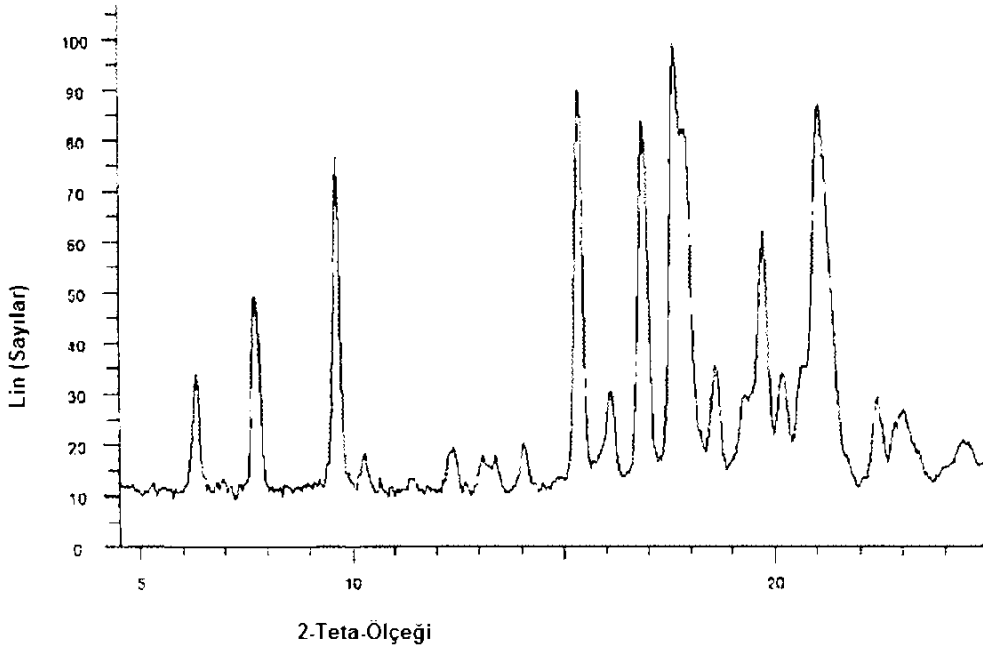


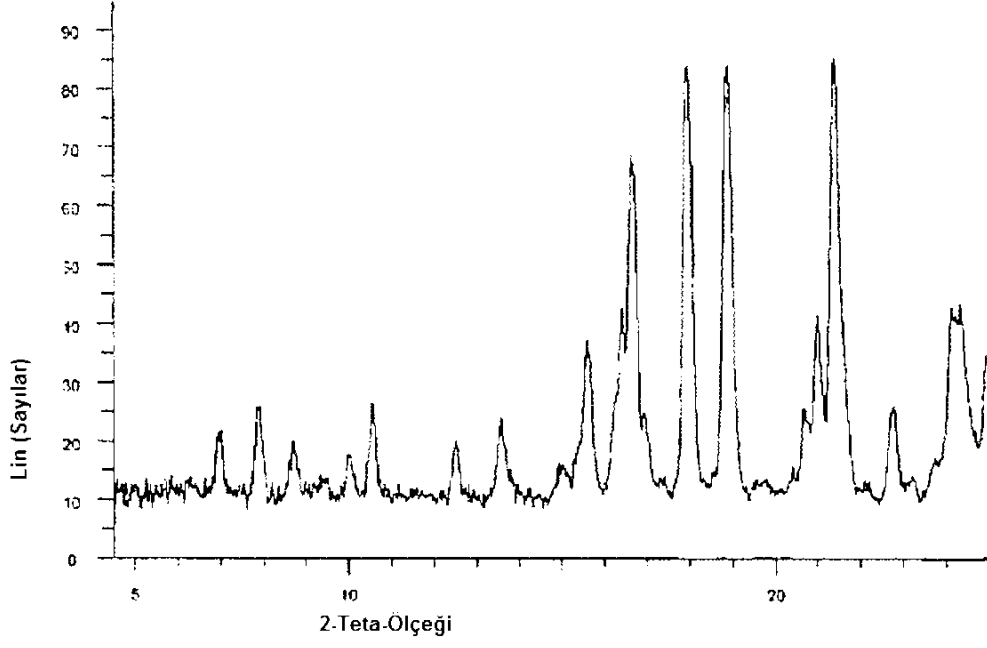
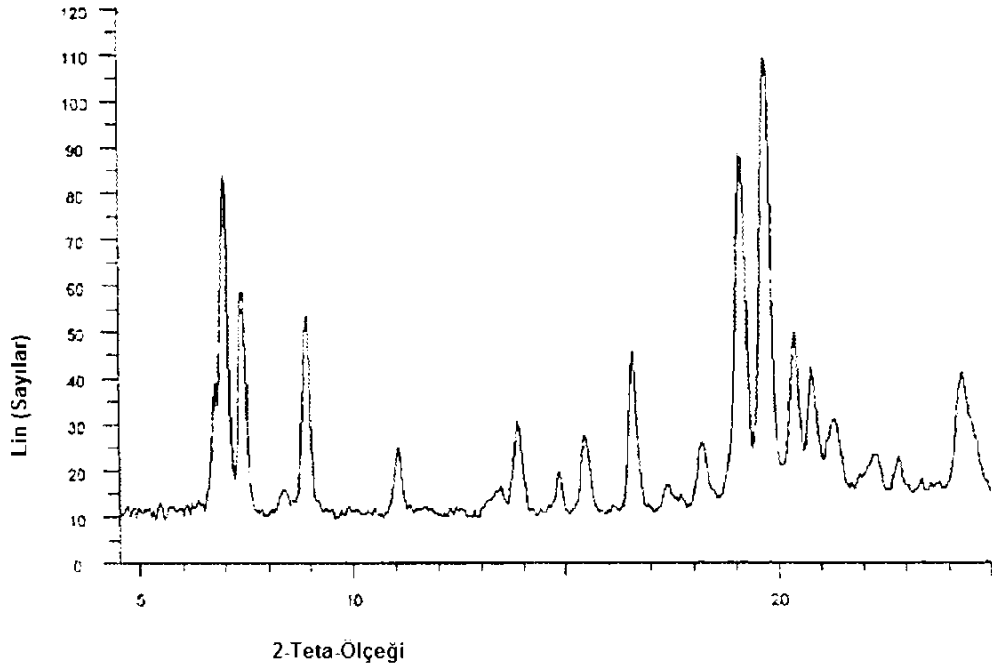
[ŞEKİL 11]



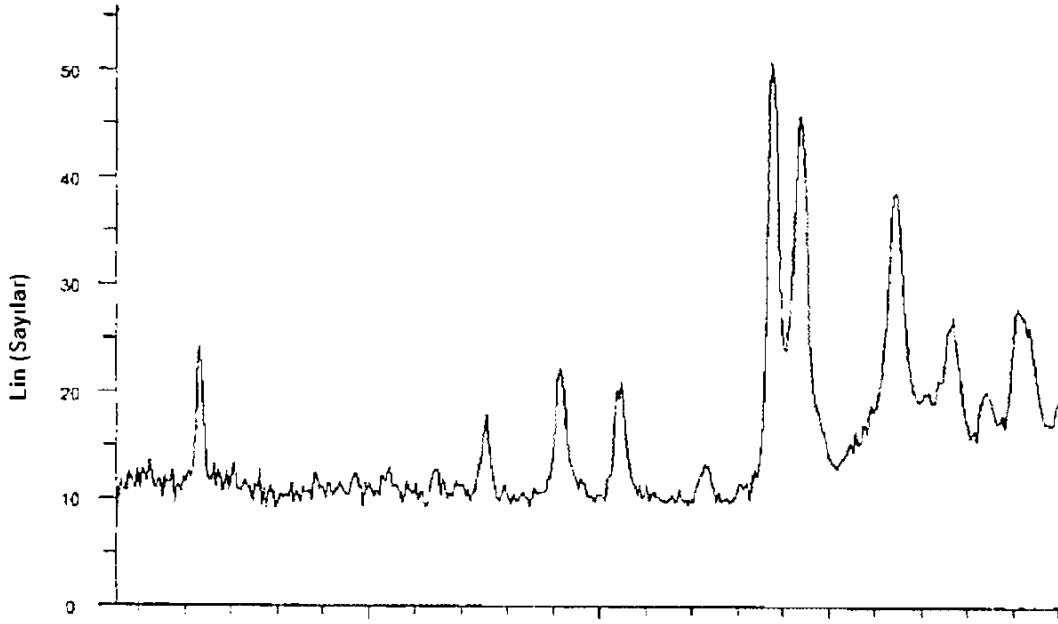
[ŞEKİL 12]



[ŞEKİL 13]**[ŞEKİL 14]**

[ŞEKİL 15]**[ŞEKİL 16]**

[ŞEKİL 17]



[ŞEKİL 18]

