

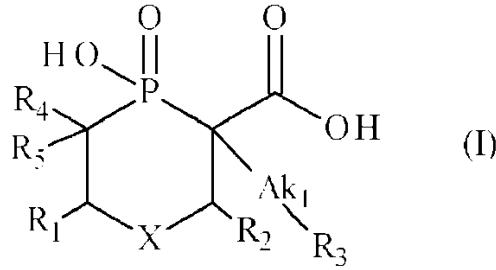
ÖZET

YENİ FOSFİNAN VE AZAFOSFİNAN TÜREVLERİ, BUNLARIN HAZIRLANIŞ YÖNTEMİ VE BUNLARI İÇEREN FARMASÖTİK TERKİPLER

Mevcut buluşun konusu yeni fosfinan ve azafosfinan türevleri, bunların hazırlanış yöntemi ve bu türevleri içeren farmasötik terkiplerdir.

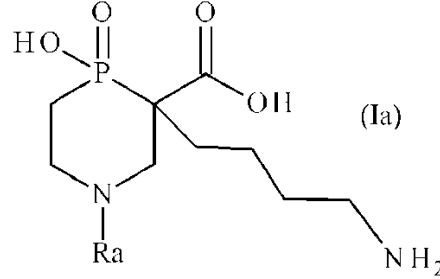
İSTEMLER

- 1) Formül (I) bileşiği, bunun optik izomerleri ve de farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olup:



- 5 özelliği şunlardır:
 Ak₁ C₁-C₆ alkil zincirini temsil eder,
 X şunları temsil eder : -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya -CH₂-N(R)-CH₂-,
 m, 0'dır veya 1 ile 4 arasında bir tamsayıdır,
- 10 R bir hidrojen atomunu veya şunlar arasından seçilen bir grubu temsil eder: C₁-C₆ alkil, -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ ve -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-sikloalkil veya -Ak₂-OH,
 Ak₂ düz veya dallı C₁-C₆ alkil zincirini temsil eder,
 Ar₁ ve Ar₂, aynı veya farklı olabilirler ve her biri bir aril veya heteroaril grubunu temsil eder,
- 15 R₁ ve R₂'nin her biri, X -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- veya -N(R)-CH₂- 'yi temsil ettiği zaman bir hidrojen atomunu temsil eder,
 veya X -CH₂-N(R)-CH₂-'yi temsil ettiği zaman birlikte bir bağ oluştururlar,
 R₃ şunları temsil eder: NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ veya piperidin-4-il,
 Cy şunlar arasından seçilen bir grubu temsil eder: sikloalkil, aril ve heteroaril,
- 20 Ak₃ C₁-C₃ alkil zincirini temsil eder,
 R₄ ve R₅, aynı veya farklı olabilirler, her biri bir hidrojen atomunu veya bir flüor atomunu temsil eder.
- 2) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği şunlardır:
 R₁, R₂, R₄ ve R₅'in her biri bir hidrojen atomunu temsil eder,
- 25 R₃ NH₂'yi temsil eder,
 X -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya -CH₂-N(R)-CH₂- 'yi temsil eder ve
 R -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ ve -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂ arasından seçilmiş bir grubu temsil eder;
 burada Ak₂, Ar₁ ve Ar₂ istem 1'de tanımlandıkları gibidir.

3) Formül (Ia) bileşiği olup, istem 1'e uygun formül (I) bileşiklerinin özel bir halidir:



özellliği, Ra'nın, -CH₂-Ar₁ ile -CH₂-Ar₁-Ar₂ arasından seçilmiş bir grubu temsil etmesidir; burada Ar₁ ve Ar₂ istem (I)'de tanımlandıkları gibidir.

- 5 4) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(3,4-dimetoksifenil)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 10 5) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 15 6) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 20 7) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 8) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 25 9) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[2-(6-metoksipiridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 10) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(4-klorofenil)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.

- 11) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3*S*)-3-(4-aminobütil)-1-[4-flüoro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 5 12) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3*S*)-3-(4-aminobütil)-1-[2-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-4-flüorobenzil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 10 13) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3*S*)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 15 14) İstem 1'e uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bu bileşiğin (3*S*)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[4-hidroksi-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit ve de bunun optik izomerleri ve farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzları olmasıdır.
- 15 15) Farmasötik terkip olup, istem 1 ila 14'ten herhangi birine uygun formül (I) bileşiğini, farmasötik açıdan kabul edilebilir, inert, toksik olmayan bir veya birçok dolgu maddesi veya taşıyıcı ile birlikte içerir.
- 20 16) İstem 15'e uygun farmasötik terkip olup, özelliği ayrıca bir fibrinolitik, antikoagülan veya anti-platelet içermesidir.
- 17) İstem 1 ila 14'ten herhangi birine uygun formül (I) bileşiği olup, TAFIa inhibitörü olarak kullanılmaya yöneliktir.
- 25 18) İstem 1 ila 14'ten herhangi birine uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği aşağıdaki hastalıkların tedavisinde, önlenmesinde veya ikincil önlenmesinde kullanılmak için olmasıdır: serebral vasküler kazalar, miyokard enfarktüsü, angina pectoris, alt uzuvların arteriti, trombozlar, özellikle venöz trombozlar, pulmoner emboli, aortik anevrizmalar veya demanslar.
- 30 19) İstem 1 ila 14'ten herhangi birine uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği bir fibrinolitik, antikoagülan veya anti-plateletle birlikte istem 17 veya 18'e göre kullanılmaya yönelik olmasıdır.
- 20) İstem 1 ila 14'ten herhangi birine uygun formül (I) bileşiği olup, özelliği alteplaz ve tenekteplaz arasından seçilen enjekte edilebilir bir fibrinolitikle birlikte istem 19'a uygun kullanılmaya yönelik olmasıdır.

YENİ FOSFİNAN VE AZAFOSFİNAN TÜREVLERİ, BUNLARIN HAZIRLANIŞ YÖNTEMİ
VE BUNLARI İÇEREN FARMASÖTİK TERKİPLER

Mevcut buluşun konusu yeni fosfinan ve azafosfinan türevleri, bunların hazırlanış yöntemi ve bu türevleri içeren farmasötik terkiplerdir.

Buluşun bileşikleri TAFIa inhibitörleridir (trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü).

- TAFI (ayrıca plazmatik prokarboksipeptidaz B, prokarboksipeptidaz R veya prokarboksipeptidaz U olarak da bilinir) karaciğer tarafından üretilen bir zimojen halinde dolaşan 60 kDa'lık plazma glikoproteinidir. Pıhtılaşma ve kan fibrinolizi sırasında, trombin ve plazmin, TAFI'nin ön parçasını Arg92-Ala93 bağlanma seviyesinde parçalayarak onu aktif bir enzime (TAFIa) dönüştürür ve bunun yarı ömrü 37°C'de 8 ila 15 dakikadır. Ön parçanın trombinle parçalanması, plazma içinde ve vasküler endotel hücrelerin yüzeyinde bulunan bir ko-faktör olan trombomodülinle hızlandırılır (BN Bouma ve JC Meijers, Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, 2003, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1: 1566-1574). TAFIa, ilk plazmin kalıntıları ile fibrinin kısmi bozunması sırasında ortaya çıkan fibrin liflerinin C-terminal lizin kalıntılarını parçalayarak fibrinolizi azaltarak düzenler. Kısmen bozunmuş fibrin üzerindeki bu C-terminal lizin kalıntıları, trombotik iskemi sırasında endotel hücreleri tarafından üretilen dolaşıma geçen plazma plazminojen ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) ligandları olarak davranır. Böylece, plazminojenin tPA ile plazmine dönüşümünü, ne dolaşıma geçen plazmin inhibitörü $\alpha 2$ -antiplazminle, ne de doku plazminojen aktivatörünün (PAI-1) dolaşıma geçen inhibitörüyle etkileşime girmeden lokalize etmeye olanak sağlarlar. O halde, C-terminal lizin bölgelerinin TAFIa ile parçalanması, plazmin oluşum hızını azaltır. Böylece, endojen fibrinoliz inhibe edilir ve arteriyel ve venöz fibrinöz trombozların parçalanmasının yanı sıra post-trombotik akut iskemik fazdaki hastalarda oluşan terapötik tromboliz de azalır. Demek ki, TAFIa inhibitörleri, kan hemostazı sırasında ne platelet aktivasyonu ne de pıhtılaşma ile etkileşime girmediklerinden, endojen ve terapötik fibrinolizi artırma ve büyük kanama riski olmadan antitrombotik ve profibrinolitik maddeler gibi davranma potansiyeline sahiptir.

Dolayısıyla, TAFIa'yı inhibe etme özelliği, buluşun bileşiklerinin, risk taşıyan hastalarda trombotik olayların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmasının öngörülmesini mümkün kılar.

- Aşağıdaki hastalıklara bağlı vasküler, daha özellikle kardiyovasküler, pulmoner ve serebrovasküler komplikasyonların tedavisinde, önlenmesinde ve ikincil önlenmesinde kullanımları ilgi çekicidir: aterotrombotik hastalıklar, ateroskleroz, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik venöz hastalıklar, obeziteye bağlı metabolik sendrom veya kanser.

Buluşa uygun bileşikler, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde, önlenmesinde ve ikincil önlenmesinde bilhassa yararlıdır: miyokard enfarktüsü, angina pectoris, serebral vasküler kazalar, aortik anevrizmalar, alt uzuvların arteriti, fibrotik hastalıklar, venöz trombozlar ve pulmoner emboli.

- 5 Hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve hiperlipidemi gibi vasküler hastalıklar ve vasküler risk faktörleri ve dolayısıyla ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi demansların oluşumunda rol oynar (C. Qiu, D. De Ronchi ve L. Fratiglioni, The epidemiology of the dementias: güncelleme, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20: 380-385). Yani buluşun bileşikleri, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans
- 10 gibi demansların tedavisinde ve/veya önlenmesinde de yararlıdır.

TAFIa endojen fibrinolitik potansiyeli azaltır. Bu nedenle, TAFIa inhibitörleri olarak, mevcut buluşun bileşikleri, rekombinant tPA (örneğin, alteplaz, tenekteplaz, reteplaz, desmoteplaz), rekombinant uPA veya streptokinaz gibi acil durumlarda (örneğin, miyokard enfarktüsü, serebral vasküler kaza) kullanılan enjekte edilebilir fibrinolitiklerle akut tedaviye eşlik etmek

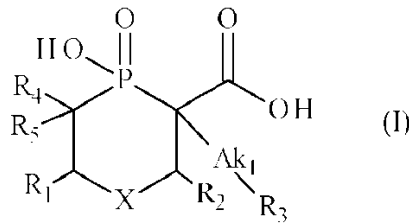
15 için yararlıdır.

Mevcut buluşun bileşikleri, bu enjekte edilebilir fibrinolitiklerin aktivitesini artırır ve böylece hemorajik ve nörotoksik açıdan daha az riskli kullanımlarına yol açar (dozlarının azaltılması ve bu nedenle yan etkilerinin azaltılması).

US 2005/0234021 A1, kardiyovasküler hastalıklar dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkların

20 tedavisinde aminofosfonat ve aminobisfosfonat bileşiklerinin kullanımı açıklar.

Daha özel olarak mevcut buluş, formül (I) bileşiklerine, bunların optik izomerlerine ve de farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzlarına ilişkindir:

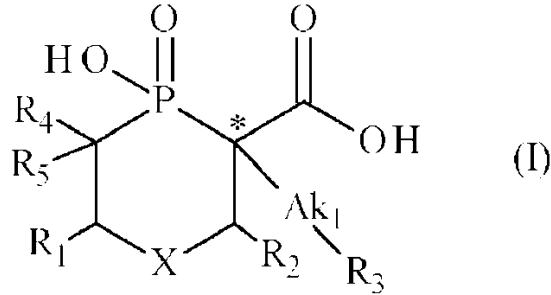


burada:

- 25 Ak₁ C₁-C₆ alkil zincirini temsil eder,
X şunları temsil eder: -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya
-CH₂-N(R)-CH₂-,
m, 0'dır veya 1 ili 4 arasında bir tamsayıdır,
R bir hidrojen atomunu veya şunlar arasından seçilen bir grubu temsil eder: C₁-C₆ alkil,
30 -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ ve -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂, -Ak₂-sikloalkil veya -Ak₂-OH,
Ak₂ düz veya dallı C₁-C₆ alkil zincirini temsil eder,

- Ar₁ ve Ar₂, aynı veya farklı olabilirler ve her biri bir aril veya heteroaril grubunu temsil eder, R₁ ve R₂ 'nin her biri, X -(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)- veya -N(R)-CH₂- 'yi temsil ettiği zaman bir hidrojen atomunu temsil eder, veya X -CH₂-N(R)-CH₂-'yi temsil ettiği zaman birlikte bir bağ oluştururlar,
- 5 R₃ şunları temsil eder: NH₂, Cy-NH₂, Cy-Ak₃-NH₂ veya piperidin-4-il, Cy şunlar arasından seçilen bir grubu temsil eder: sikloalkil, aril ve heteroaril, Ak₃ C₁-C₃ alkil zincirini temsil eder, R₄ ve R₅, aynı veya farklı olabilirler, her biri bir hidrojen atomunu veya bir flüor atomunu temsil eder.
- 10 Aril gurubu teriminden, aşağıdakiler arasından seçilmiş aynı veya farklı bir veya birkaç grup ile ihtiyari olarak ikame edilmiş bir fenil, naftil veya bifenil gurubu anlaşılır: halojen, hidroksi, amino, ihtiyari olarak bir veya birkaç halojen atomu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆) alkil grubu, metilsülfonil, metiltiyo, karboksi, ihtiyari olarak bir veya birkaç halojen atomu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆)alkoksi, amino grubu ihtiyari olarak düz veya dallı bir veya iki (C₁-C₆)alkil grubu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆)aminoalkil.
- 15 Heteroaril grubu teriminden, oksijen, kükürt veya azot arasından seçilen 1, 2 veya 3 heteroatom içeren, 5 ila 12 üyeli monosiklik aromatik veya bisiklik aromatik veya kısmen aromatik bir grup anlaşılır; anlaşılacağı gibi heteroaril, aşağıdakiler arasından seçilmiş aynı veya farklı bir veya birkaç grup ile ihtiyari olarak ikame edilmiş olabilir: halojen, hidroksi, amino, okso, ihtiyari olarak bir veya birkaç halojen atomu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆)alkil, ihtiyari olarak bir veya birkaç halojen atomu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆)alkoksi, ihtiyari olarak bir veya birkaç halojen atomu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆)alkoksi, amino grubu ihtiyari olarak düz veya dallı bir veya iki (C₁-C₆)alkil grubu ile ikame edilmiş düz veya dallı (C₁-C₆) aminoalkil.
- 20 Heteroaril grupları arasından, sınırlayıcı olmamak kaydıyla, şu gruplar sayılabilir: piridil, tiyenil, furil, imidazolil, pirimidinil, pirazolil, pirolil, oksazolil, izoksazolil, tiyazolil, izotiyazolil, pirazinil, piridazinil benzofuril, benzotiyenil, benzimidazolil, imidazopiridinil, izokinoleinil, dihidrobenzo furil, dihidrobenzoksazolil, dihidroindolil, dihidroindazolil, benzodioksolil.
- 25 Sikloalkil grubu teriminden, 5 ila 7 üyeli, doymuş, monosiklik hidrokarbon grubu anlaşılır; anlaşılacağı gibi halka, aşağıdakiler arasından seçilmiş aynı veya farklı bir veya birkaç grup ile ihtiyari olarak ikame edilmiş olabilir: halojen, düz veya dallı (C₁-C₆)alkil. Sikloalkil grupları arasından, sınırlayıcı olmamak kaydıyla, şu gruplar sayılabilir: siklopentil, sikloheksil, sikloheptil.
- 30 Optik izomerler teriminden, diastereoizomerler ve enantiyomerler anlaşılır.

Formül (I) bileşiklerinin en az bir asimetrik merkezi vardır:



Tek bir asimetrik merkezi olan bir formül (I) bileşiğinin konfigürasyonu belirtilmediği zaman, bu bileşik iki enantiyomerin karışımı halinde elde edilmiştir. İki asimetrik merkezi olan bir formül (I) bileşiğinin konfigürasyonu belirtilmediği zaman, bu bileşik diastereoizomerlerin karışımı halinde elde edilmiştir.

Farmasötik açıdan kabul edilebilir asitler arasından, sınırlayıcı olmamak kaydıyla, şu asitler sayılabilir: hidroklorik, bromhidrik, sülfürik, fosforik, asetik, triflüoroasetik, laktik, pirüvik, malonik, süksinik, glütarik, fumarik, tartrik, maleik, sitrik, askorbik, oksalik, metan sülfonik, benzen sülfonik, *p*-tolüen sülfonik, kamforik.

Mevcut buluşun bir yönü, Ak₁'in -(CH₂)₄-ü temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, X'in -N(R)-'yi temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, X'in -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya -CH₂-N(R)-CH₂-'yi temsil ettiği ve R'nin -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ ve -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂ arasından seçilen bir grubu temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, X'in -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya -CH₂-N(R)-CH₂-'yi temsil ettiği, R'nin -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ et -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂ arasından seçilen bir grubu temsil ettiği ve Ak₂'nin -CH₂-'yi temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

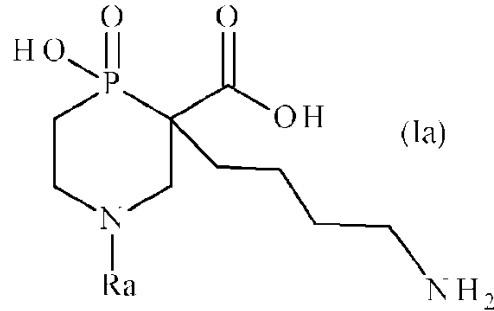
Mevcut buluşun diğer bir yönü, R₁ ve R₂'nin her birinin bir hidrojen atomunu temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, R₃'ün NH₂'yi temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, R₄ ve R₅'in her birinin bir hidrojen atomunu temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

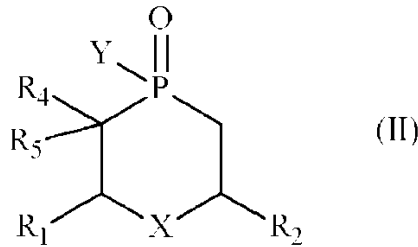
Mevcut buluşun diğer bir yönü, R₁, R₂, R₄ ve R₅'in her birinin bir hidrojen atomunu temsil ettiği, R₃'ün NH₂'yi temsil ettiği, X'in -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂- veya -CH₂-N(R)-CH₂-'yi temsil ettiği ve R'nin -Ak₂-Ar₁, -Ak₂-Ar₁-Ar₂ ve -Ak₂-Ar₁-O-Ar₂ arasından seçilmiş bir grubu temsil ettiği formül (I) bileşiklerine ilişkindir.

Mevcut buluşun diğer bir yönü, formül (I) bileşiklerinin özel bir hali olan formül (Ia) bileşiklerine ilişkindir:



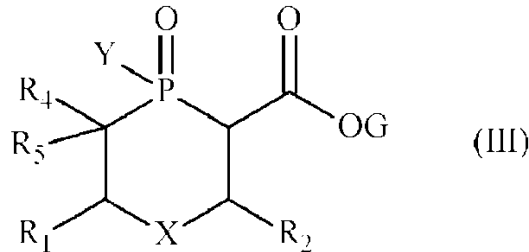
burada Ra, -CH₂-Ar₁ ve -CH₂-Ar₁-Ar₂ arasından seçilmiş bir grubu temsil eder, ki burada Ar₁ ve Ar₂ formül (I)'de tanımlandıkları gibidir.

Mevcut buluşun bir konusu da, formül (II) bileşiğinden yola çıkarak formül (I) bileşiklerinin hazırlanma yöntemidir:



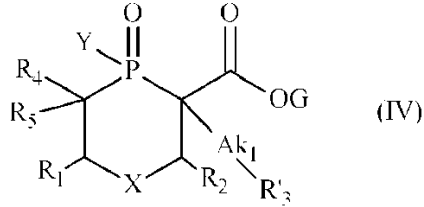
burada X, R₁, R₂, R₄ ve R₅ formül (I)'de tanımlandıkları gibidir; Y, düz veya dallı C₁-C₄ alkoksi grubunu veya alkil gruplarının düz veya dallı C₁-C₄ alkil olduğu dialkilamimo grubunu temsil eder,

bu formül (II) bileşiği, bir bazın varlığında, G'nin alkil veya benzili, tercihen tert-bütill veya benzil gibi asit fonksiyonu koruyucu bir grubu temsil ettiği CO(OG)₂ ile tepkimeye sokulur ve X, Y, R₁, R₂ ve G'nin önceden tanımlandıkları gibi olduğu formül (III) bileşiğine ulaşılır:



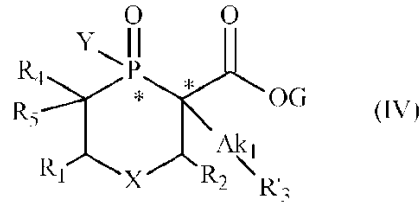
bu da, bir bazın varlığında, Ak₁'in formül (I)'de tanımlandığı gibi olduğu ve R'₃'ün N(Boc)₂, Cy-N(Boc)₂, Cy-Ak₃-N(Boc)₂ veya N-Boc-piperidin-4-il'i temsil ettiği Br-Ak₁-R'₃ bileşiği ile tepkimeye sokularak,

X, Y, R₁, R₂, G, Ak₁ ve R'₃'ün önceden tanımlandıkları gibi olduğu formül (IV) bileşiğine ulaşılır:



bunun amino, karboksi ve fosfinik fonksiyonlarının koruması kaldırılarak formül (I) bileşiğine veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzlarından birine ulaşılır.

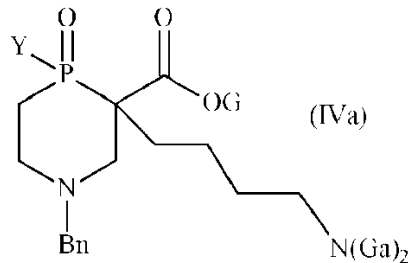
Formül (IV) bileşiğinin en az iki asimetrik merkezi vardır:



Formül (IV) bileşiğinin diastereoizomerleri bir kiral kolon yardımıyla ayrılabilir, böylece optik açıdan saf formül (I) bileşiklerinin yukarıda açıklanan yöntemle elde edilmesine olanak sağlanır.

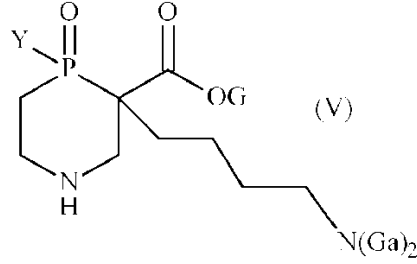
Oktahidrofosfolo[3,4-c]pirol türevleri için kullanılan (3aR*, 4S*, 6aS*) terimlendirmesi, nispi bir konfigürasyonu belirtir. Bileşiğin, (3aR, 4S, 6aS) ve (3aS, 4R, 6aR) mutlak konfigürasyonlarına sahip bileşiklerin bir karışımı halinde olduğuna işaret eder.

Mevcut buluşun bir konusu da, formül (IV) bileşiklerinin özel bir hali olan formül (IVa) bileşiğinden yola çıkarak, formül (I) bileşiklerinin özel bir hali olan formül (Ia) bileşiklerinin hazırlanma yöntemidir:

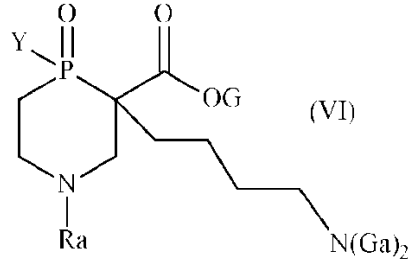


burada, Y ve G formül (II)'de tanımlandıkları gibidir ve Ga, Boc gibi amino fonksiyonu koruyucu bir grubu temsil eder,

bunun benzil grubu kaldırılarak, Y, G ve Ga'nın önceden tanımlandıkları gibi olduğu formül (V) bileşiğine ulaşılır:



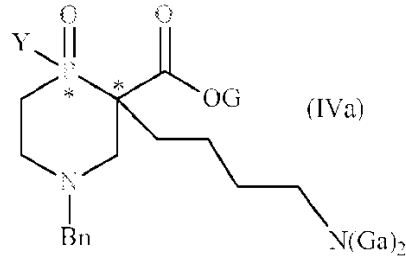
bu da, R₆'nın -Ar₁ veya -Ar₁-Ar₂'yi temsil ettiği (burada Ar₁ ve Ar₂ formül (I)'de tanımlandıkları gibidir) formül R₆-CHO formülündeki aldehid ile indirgeyici aminleştirme tabi tutularak, Y, G, Ga ve Ra'nın önceden tanımlandıkları gibi olduğu formül (VI) bileşiğine ulaşılır:



5

bunun amino, karboksi ve fosfinik fonksiyonlarının koruması kaldırılarak formül (Ia) bileşiğine veya onun farmasötik açıdan kabul edilebilir asit ekleme tuzlarından birine ulaşılır.

Formül (IVa) bileşiğinin iki asimetrik merkezi vardır:



- 10 Formül (IVa) bileşiğinin diastereoizomerleri bir kiral kolon yardımıyla kolaylıkla ayrılabilir, böylece optik açıdan saf formül (Ia) bileşiklerinin yukarıda açıklanan yöntemle elde edilmesine olanak sağlanır.

Buluşun bileşikleri TAFIa inhibitörleridir.

- 15 Bu nedenle, risk altındaki hastalarda trombotik olayların önlenmesi veya tedavisinde faydalıdır. Aşağıdaki hastalıklara bağlı vasküler, bilhassa kardiyovasküler, pulmoner ve serebrovasküler komplikasyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanımı ilgi çekicidir: aterotrombotik hastalıklar, ateroskleroz, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik venöz hastalıklar, obezite veya kansere bağlı metabolik sendrom.

Buluşun bileşikleri, aşağıdaki hastalıkların tedavisi, önlenmesi ve ikincil önlenmesi için bilhassa yararlıdır: miyokard enfarktüsü, angina pectoris, kaynağı ne olursa olsun serebral vasküler vakalar (bilhassa aterotrombotik, kardiyoembolik veya atriyal fibrilasyondan ileri gelen), aortik anevrizmalar veya alt uzuvların arteritleri, venöz trombozlar (bilhassa kateterize kanserli hastada) ve pulmoner emboli.

Hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve hiperlipidemi gibi vasküler hastalıklar ve vasküler risk faktörleri ve dolayısıyla ateroskleroz, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi demansların oluşumunda rol oynar (C. Qiu, D. De Ronchi ve L. Fratiglioni, The epidemiology of the dementias: güncelleme, 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20:380-385). Yani, buluşun bileşikleri, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi demansların tedavisinde ve/veya önlenmesinde de yararlıdır.

TAFIa endojen fibrinolitik potansiyeli azaltır. Bu nedenle, TAFIa inhibitörleri olarak, mevcut buluşun bileşikleri, rekombinant tPA (örneğin, alteplaz, tenekteplaz, reteplaz, desmoteplaz), rekombinant uPA veya streptokinaz gibi acil durumlarda (örneğin, miyokard enfarktüsü, serebral vasküler kaza) kullanılan enjekte edilebilir fibrinolitiklerle akut tedaviye eşlik etmek için yararlıdır.

Mevcut buluşun bileşikleri, bu enjekte edilebilir fibrinolitiklerin aktivitesini artırır ve böylece hemorajik ve nörotoksik açıdan daha az riskli kullanımlarına yol açar (dozlarının azaltılması ve bu nedenle yan etkilerinin azaltılması).

Aynı zamanda mevcut buluşun konusu, inert, toksik olmayan, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir veya birçok dolgu maddesi veya inert taşıyıcı ile birlikte bir formül (I) bileşiği içeren farmasötik terkiplerdir.

Kullanılan pozoloji, hastanın yaşına ve ağırlığına, veriliş şekline, hastalığın cinsi ve ciddiyetine ve muhtemelen birleştirilmiş tedavilere göre değişir ve günde bir veya birkaç kez olarak 0,5 mg ile 1000 mg arasında sıralanır.

Buluşa uygun farmasötik terkipler arasından aşağıdaki kullanımlara uygun olanlar bilhassa sayılacaktır: ağız yoluyla, parenteral (damar içi, adale içi veya deri altı), deri yoluyla veya deri geçilerek, burun yoluyla, makattan, dilaltı, göz yoluyla veya solunum yoluyla ve de, basit haldeki veya draje halindeki komprimeler, dilaltı komprimeleri, jel kapsülleri, kapsüller, fitiller, kremler, pomatlar, deri jelleri, enjekte edilebilir veya içilebilir ampuller, aerosoller, göz veya burun damlaları.

Mevcut buluşun bir yönüne göre, farmasötik terkip, damar içi veriliş için enjekte edilebilir bir preparattır.

Mevcut buluşun bir başka yönüne göre, farmasötik terkip, ağız yoluyla veriliş için bir komprimedir.

Buluşa uygun komprimeler, formül (I)'e uygun bileşikten başka bir veya birçok dolgu maddesi veya taşıyıcı ihtiva ederler: seyrelticiler, yağlayıcı maddeler, bağlayıcılar, ayrıştırıcı maddeler, absorbanlar, boyar maddeler, tatlandırıcılar.

Dolgu maddeleri ve taşıyıcılara örnek olarak aşağıdakiler sayılabilir:

- 5 ◆ *seyrelticiler için*: laktoz, dektroz, sükroz, mannitol, sorbitol, selüloz, gliserin,
- ◆ *yağlayıcı maddeler için*: silis, talk, stearik asit ve onun magnezyum ve kalsiyum tuzları, polietilen glikol,
- ◆ *bağlayıcı olarak*: alüminyum ve magnezyum silikat, nişasta, jelatin, tragakant, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, polivinilpirolidon,
- 10 ◆ *ayrıştırıcı maddeler için*: agar, aljinik asit ve onun sodyum tuzu, efervesan karışımlar.

Tercihen, komprime içindeki formül (I)'e uygun ana aktif madde yüzdesi ağırlık itibariyle %5 ile %50 arasındadır.

- Mevcut buluşa uygun formül (I) bileşiği, bir fibrinolitik ile, bilhassa rekombinant tPA (örneğin, alteplaz, tenekteplaz, reteplaz veya desmoteplaz), rekombinant uPA veya streptokinaz gibi
- 15 enjekte edilebilir bir fibrinolitik ile, veya örneğin warfarin, dabigatran eteksilat, rivaroksaban gibi bir antikoagülan ile kombinasyon halinde verilebilir.

- Kombinasyon halinde veriliş, her biri ana aktif maddelerden birini (serbest birleşme) içeren iki ayrı farmasötik terkipin eşzamanlı veya ardışık olarak birlikte verilmesi şeklinde veya aynı farmasötik terkip içinde iki ana aktif maddenin sabit bir kombinasyonunun verilmesi şeklinde
- 20 olabilir.

Formül (I) bileşiği, enjekte edilebilir bir alteplaz preparatı ile serbest bir şekilde birleştirilerek enjekte edilebilir bir terkip halinde verilebilir. Formül (I) bileşiği, enjekte edilebilir bir tenekteplaz preparatı ile serbest bir şekilde birleştirilerek zerk edilebilir bir terkip halinde verilebilir.

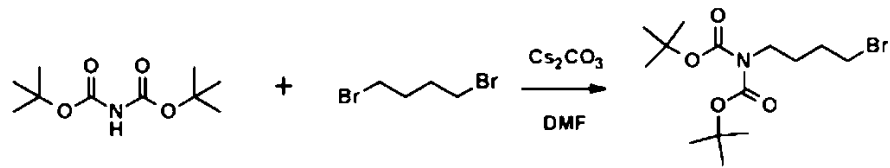
- 25 Aşağıdaki örnekler mevcut buluşu açıklar. Örneklerde anlatılan bileşiklerin yapıları, alışılmış spektrofotometrik tekniklerle belirlenir (enfraruj, nükleer manyetik rezonans, kütle spektrometresi).

KISALTMALAR:

- 30 AcOEt : etil asetat
- AIBN : azobisisobütironitril
- DCM : diklorometan
- DEA : dietilamin
- DIBAlH : diizobütilalüminyum hidrür
- DMAP : dimetilaminopiridin
- 35 DMF : dimetilformamid

- DMSO veya dmso : dimetilsülfoksit
 DO : optik yoğunluk
 EDTA : etilendiamintetraasetik asit
 eq : eşdeğer mol
 5 HMPA : hekzametilfosforamid
 HPLC : yüksek performanslı sıvı kromatografisi
 IR : enfraruj
 LDA : lityum diizopropilamidür
 LiHMDS : lityum hekzametildisilazan veya lityum bis(trimetilsilil)amidür
 10 MTBE : metil *tert*-bütül eter
 PR : döndürme gücü
 RMN : Nükleer Manyetik Rezonans
 TAFIa : trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü
 TEA : trietilamin
 15 TFA : triflüoro asetik asit
 THF : tetrahidrofuran
 TMS : trimetilsilil
 tPA : doku plazminojen aktivatörü (**t**issue **p**lasminogen **a**ctivator)
 uPa : ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (**u**rokinase **p**lasminogen **a**ctivator) veya
 20 ürokinaz
 Xantphos : 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanten

Yan zincirlerin sentez işlemi yöntemi - Yöntem I, J, K (Ara Ürünler 204 ila 212)

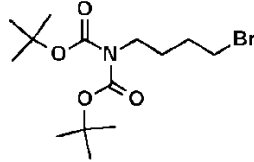


Ara ürün 204

Yöntem I:

- 25 Di-*tert*-bütül iminodikarboksilatın (20 g, 92 mmol) 1L DMF içindeki çözeltisinin üzerine, argon atmosferi altında ve ortam sıcaklığında bölümler halinde sezyum karbonat (60 g, 184 mmol, 2 eşd) ilave edilir. 1 saatlik kuvvetli çalkalamadan sonra 1,4-dibromobütan (99,2 g, 459 mmol, 5 eşd) ilave edilir. 24 saat süreyle ortam sıcaklığında bırakıldıktan sonra, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzülür ve düşük basınç altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/AcOEt gradiyanı (%100 ila 90:10) kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 204 (26,1 g, 74,1 mmol) renksiz bir yağ halinde % 81 verimle elde edilir.
- 30

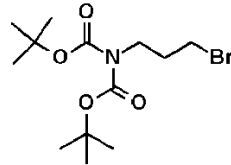
Ara Ürün 204



¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,60 (t, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 1,87 (beşli, 2 H), 1,73 (beşli, 2 H), 1,51 (s, 18 H).

5 IR: 1790-1744-1693 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O).

Ara Ürün 205



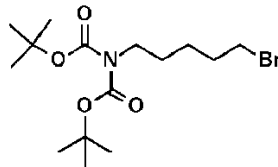
Ara Ürün 205, 1,3-dibromopropan'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış yöntem l'e göre elde edilir.

10 Ürün, renksiz bir yağ halinde (24,7 g, 73,0 mmol) % 79 verimle ayrılır.

¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,6 (m, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,05 (beşli, 2 H), 1,51 (s, 18 H).

IR: 1791-1744-1693 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹ (C-O).

Ara Ürün 206



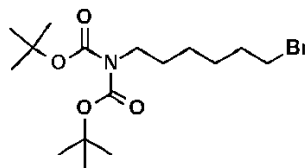
15 Ara Ürün 206, 1,5-dibromopentan'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış yöntem l'e göre elde edilir.

Ürün, renksiz bir yağ halinde (27,9 g, 76,2 mmol) % 83 verimle elde edilir.

¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,60 (t, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 1,50 (s, 18 H) ppm.

20 IR: 1740, 1693 (C=O), 1787 cm⁻¹ (C=O zayıf).

Ara Ürün 207

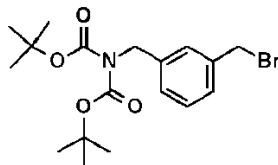


Ara Ürün 207, 1,6-dibromohekzan'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış yöntem l'e göre elde edilir.

¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,58 (t, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,65-1,25 (m, 6 H), 1,45 (m, 6H), 1,51 (s, 18 H) ppm.

Yöntem J

Ara Ürün 208



5

THF (25 mL) ve DMF (3 mL) karışımı içindeki % 60'lık NaH (0,682 g, 17 mmol, 1,5 eşd) argon altında ve ortam sıcaklığındaki süspansiyonu üzerine, bölümler halinde *tert*-bütüliminodikarboksilat (2,47 g, 11,37 mmol, 1 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 15 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından 45 dakika süreyle 45°C'ye ıılır. Sonra bu süspansiyon, 1,3-dibromometilbenzenin (3 g, 11,37 mmol, 1 eşd) THF (100 mL) içindeki çözeltisine ilave edilir. Çalkalamaya 16 saat süreyle ortam sıcaklığında devam edilir. Karışım damla damla % 10'luk NH₄Cl çözeltisiyle (100 mL) hidroliz edilir. Organik faz AcOEt (2 x 50 mL) ile özütlenir, doymuş NaCl çözeltisiyle (50 mL) yıkanır ve MgSO₄ üzerinde kurutulur. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılır ve ham ürün seçici olarak heptan/DCM gradiyanı (50:50 ila %100) kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 208 (2,07 g, 5,17 mmol) renksiz bir yağ halinde % 45 verimle elde edilir.

10

15

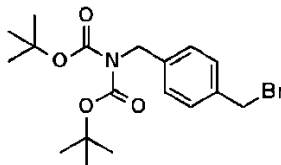
¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,33 (d, 2 H), 7,3 (sl, 1 H), δ 3,15 (t, 1 H), 4,70 /4,68 (2s, 4 H), 1,40 (s, 18 H).

IR: 1790-1747-1699 cm⁻¹ (C=O), 1224-1143-1110 cm⁻¹ (C-O-C), 854-781-699 cm⁻¹ (CHAr).

20

MS: m/z 422 [M+Na].

Ara Ürün 209



Ara Ürün 209, 1,4-dibromometilbenzen'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış yöntem J'ye göre elde edilir.

25

Beyaz katı madde (2,02 g, 5,05 mmol) % 44 verimle elde edilir.

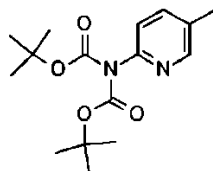
¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,40 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 4,69 (2s, 4 H), 1,39 (s, 18 H).

IR: 1767-1693 cm⁻¹ (C=O).

MS: m/z 343 [M-C₄H₈].

Yöntem K

Ara Ürün 210

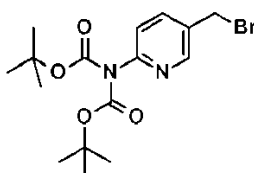


2-amino-5-metilpiridin (25 g, 230 mmol) DCM (450 mL) içindeki çözeltisinin üzerine 0°C'de, argon atmosferi altında damla damla diizopropiletilamin (59,34 g, 462 mmol, 2 eşd) ilave edilir. Ardından, (Boc)₂O (125,5 g, 575 mmol, 2,5 eşd) çözeltisi damla damla ilave edilir, daha sonra *N,N*-dimetilaminopiridin (28,1 g, 230 mmol, 1 eşd) eklenir. Reaksiyon karışımı 15 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Sulu faz AcOEt (2 x 400 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, % 10'luk NH₄Cl çözeltisi (400 mL), doymuş NaCl çözeltisi (400 mL), % 10'luk NaHCO₃ çözeltisi (400 mL) ve nihayet doymuş NaCl çözeltisiyle (400 mL) yıkanır. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulur ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/AcOEt (90:10 ila 75:25) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 210 (32,78 g, 106,3 mmol) renksiz bir yağ halinde % 46 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,3 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 2,3 (s, 3 H), 1,45 (s, 18 H)

IR: 1742-1707 cm⁻¹(C=O).

Ara Ürün 211

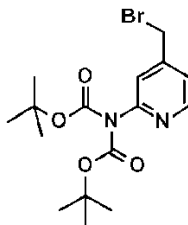


Ara Ürün 210 (3,08 g, 10 mmol) ve *N*-bromosüksinimidin (1,87 g, 10,5 mmol, 1,05 eşd) CCl₄ (50 mL) içindeki çözeltisinin üzerine AIBN (0,164 g, 1 mmol) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 20 saat süreyle geri akımda ısıtılır. Ortam sıcaklığına dönünce, çözünmeyen maddeler süzülür ve süzüntü düşük basınç altında konsantre edilir. Kalıntı, seçici olarak DCM/AcOEt (99:1 ila 95:5) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 211 (2,15 g, 5,56 mmol) beyaz katı bir madde halinde % 56 verimle elde edilir.

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 1,45 (s, 18 H)

IR : 1753-1743-1710 cm⁻¹(C=O).

Ara Ürün 212



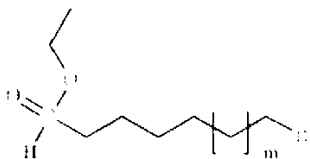
Ara Ürün 212, 2-amino-4-metilpiridin'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış yöntem K'ya göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,48 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 4,4 (s, 2 H), 1,45 (s, 18 H)

IR: 1788-1755-1724 cm^{-1} (C=O).

Yöntem A - Örnek 1 ila 19'un sentezi

Basamak A1

 $m = 0 \text{ ila } 4$

- 10

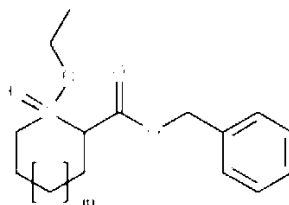
Hipofosforöz asidin (7,42 g, 112 mmol, 1,0 eşd) asetonitril (160 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, argon altında ve ortam sıcaklığında tetraetilortosilikat (25 mL, 112 mmol, 1,0 eşd) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 2 saat 30 dakika süreyle geri akımda ısıtılır, ardından ortam sıcaklığına soğutulur. Daha sonra, bromoalken $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{m+2}-\text{Br}$ (0,5 eşd), Pd_2dba_3 (0,769 g, 0,84 mmol) ve Xantphos (0,356 g, 0,62 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı geri akımda 18 saat süreyle ısıtılır. Ardından, çözelti filtre kağıdı üzerinden ortam sıcaklığında süzülür ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, seçici olarak heptan/AcOEt gradiyanı kullanılarak silis kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Basamak A1 bileşiği yağ halinde elde edilir.

- 20 Basamak A2

 $m = 0$ ila 4

Basamak A1 (233 mmol, 1 eşd) bileşiğinin THF (870 mL) içindeki, 30 dakika süreyle argon ile gazı alınmış çözeltisi üzerine -78°C'de LiHMDS 1,06M/THF (220 mL, 1,0 eşd) çözeltisi damla damla ilave edilir. İlaveden sonra, reaksiyon karışımı 2 saat 30 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Ardından reaksiyon 0°C'de sulu doymuş NaCl çözeltisi (870 mL) 5 ilavesiyle söndürülür. Etil asetatla (3 x 800 mL) özütlendikten sonra, organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl çözeltisiyle yıkanır, MgSO₄ ile kurutulur, ardından düşük basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, seçici olarak DCM/EtOH 95:5 karışımı kullanılarak silis kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Basamak A2 bileşiği yağ halinde elde edilir.

Basamak A3

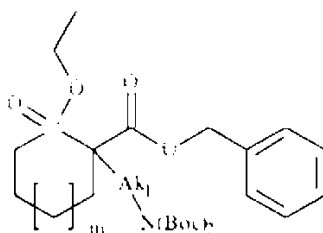


m = 0 ila 4

10

Basamak A2 (8,5 mmol, 1 eşd) bileşiğinin THF (20 mL) içindeki -70°C'de ve argon akımı altındaki çözeltisinin üzerine, LDA (6,4 mL, 12,8 mmol, 1,5 eşd) ilave edilir. Çalkalamaya 20 dakika süreyle devam edilir. Ardından, dibenzilkarbonatın (2,88 g, 11,9 mmol, 1,4 eşd) THF (11 mL) içindeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Karışım 45 dakika süreyle çalkalanır, daha sonra ikinci bir LDA (6,4 mL, 12,8 mmol, 1,5 eşd) ilavesi gerçekleştirilir. Çözelti 2 saat süreyle 15 -70°C'de çalkalanır. Ardından, reaksiyonun sıcaklığı -70°C'de tutularak % 10'luk NH₄Cl çözeltisi (60 mL) damla damla ilave edilir. Daha sonra AcOEt (20 mL) ilave edilir ve reaksiyon ortamı tedricen ortam sıcaklığına kadar çıkarılır. Ardından reaksiyon karışımı AcOEt (2 x 80 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir ve MgSO₄ üzerinde kurutulur, süzülür ve düşük 20 basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, seçici olarak DCM/EtOH gradiyanı kullanılarak silis kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Basamak A3 bileşiği bir yağ halinde elde edilir.

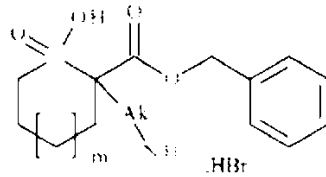
Basamak A4



m, Ak₁ formül (I) de tanımlandıkları gibidir

%60'lık NaH'ın (0,448 g, 11,14 mmol) 5 mL DMSO içindeki 10°C'de ve argon altındaki süspansiyonu üzerine, art arda Ara Ürün 204 ile 212'nin (7,65 mmol, 1,1 eşd.) 8 ml DMSO içindeki çözeltisi, ardından, damla damla, Basamak A3 bileşiğinin (6,96 mmol, 1 eşd) 5 mL DMSO içindeki çözeltisi ilave edilir. İlave işleminin sonunda, reaksiyon karışımı ortam sıcaklığına çıkarılır ve 3 saat süreyle çalkalanır. Muamele 0°C'de, % 10'luk NH₄Cl (100 mL), ardından AcOEt (100 mL) ilave edilerek gerçekleştirilir. Dekantasyondan sonra, sulu faz AcOEt (2 x 80 mL) ile yeniden özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl çözeltisiyle (2 x 80 mL) yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, süzülür ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ham ürün, seçici olarak DCM/EtOH gradiyanı kullanılarak silis kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Basamak A4 bileşiği, diastereoizomerlerin karışımı olarak, renksiz bir yağ halinde elde edilir.

Basamak A5



m. Ak formül (I) de tanımlandıkları gibidir

Basamak A4 bileşiğinin (0,683 mmol, 1,0 eşd) DCM (30 mL) içindeki 0°C'de ve argon altındaki çözeltisinin üzerine, damla damla bromotrimetilsilan (0,721 mL, 5,47 mmol, 8 eşd) ilave edilir. Karışım 20 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Düşük basınç altında buharlaştırma gerçekleştirilir, ardından karışım paletli pompada 30 dakika süreyle kuruluğa kadar buharlaştırılır. Daha sonra karışım MeOH (30 mL) ile alınır, 30 dakika süreyle çalkalanır, ardından düşük basınç altında buharlaştırılır ve paletli pompada 30 dakika süreyle kuruluğa kadar buharlaştırılır. Karışım yeniden MeOH ile özütlenir, çalkalanır, ve buharlaştırılır. Bu işlem üçüncü bir kere gerçekleştirilir. Basamak A5 bileşiği bromhidrat tuzu halinde elde edilir ve doğrudan bir sonraki indirgeme tepkimesine sokulur.

Basamak A6 - Örnek 1 ile 19

Basamak A5 bileşiğinin MeOH (15 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, % 10'luk Pd/C (mol olarak % 10) ilave edilir. Karışım 18 saat süreyle H₂ atmosferi altında ortam sıcaklığında çalkalanır. Katalizör Whatman sinteri üzerinde süzülür. Süzüntü kuruluğa kadar buharlaştırılır. Ham ürünün üzerine 12 eşd TFA ilave edilir. Ürün, seçici olarak H₂O/MeCN/TFA gradiyanı kullanılarak RP 18 ters faz kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Liyofilizasyondan sonra, beklenen ürün (örnek 1 ile 19), TFA tuzu, higroskopik beyaz bir madde halinde elde edilir.

ÖRNEK 1: 2-(3-aminopropil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfolan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 1, Ara Ürün 205'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12-11 (sl, 1H), 8,3-7,3 (sl, 3 H), 2,8 (q, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,8-1,4 (m, 8 H)

5 ESI/FIA/HR ve MS/MS : ESI +/- : infüzyon : [M+H]⁺ = 222,1

Elementlerin Analizi: C=35,39(35,83);H=5,44(5,11);N=4,60(4,18)

ÖRNEK 2: 2-(4-aminobütil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfolan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 2, Ara Ürün 204'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,5 (sl, 1 H), 7,75 (sl, 3 H), 2,8 (q, 2 H), 2,21-1,6 (m, 2H), 1,9-1,35 (m, 2H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,6-1,2 (m, 2H)

10 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 236,1041 (236,1051)

Elementlerin Analizi: C=38,94(37,83);H=5,81(5,48);N=4,50(4,01)

ÖRNEK 3: 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfolan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

15 Örnek 3, Ara Ürün 211'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13 (sl, 2 H), 7,9 (sl, 3 H), 7,7 (m, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,85-1,5 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 271,0842 (271,0847)

Elementlerin Analizi: C=41,20(40,64);H=4,52(4,20);N=8,06(7,29)

20 ÖRNEK 4: 2-(5-aminopentil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfolan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 4, Ara Ürün 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,5 (sl, 1 H), 2,78 (m, 2 H), 1,8 ila 1, (m, 4 H), 7,68 (sl, 3 H), 2,22/1,65 (m, 2 H), 1,98/1,3 (m, 2 H), 1,52 (t, 2 H), 1,4 ila 1 (m, 4 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 250,1209 (250,1208)

25 Elementlerin Analizi: C=39,69(39,68);H=5,91(5,83);N=4,37(3,86)

ÖRNEK 5: 2-(3-aminopropil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 5, Ara Ürün 205'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanan Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13,0 (sl, 1 H), 7,73 (sl, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 1,93-1,66-1,44 (3*(m, 2+10 H)

30 ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 236,1051 (236,1051)

Elementlerin Analizi: C=38,07(37,83);H=5,85(5,48);N=4,11(4,01)

ÖRNEK 6: 2-(5-aminopentil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 6, Ara Ürün 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65 (sl, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 1,0-1,85 (m, 14 H)

35

ESI/FIA/HR ve MS/MS: ESI +/- : infüzyon : [M+H]⁺ = 264,1

Elementlerin Analizi: C=40,84(41,39);H=5,66(6,14);N=3,76(3,71)

ÖRNEK 7: 2-(4-aminobütil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 7, Ara Ürün 204'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

5 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,68 (sl, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 2,02 ila 1,16 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: ESI +/- : infüzyon : [M+H]⁺ = 250,1

Elementlerin Analizi: C=39,61(39,68);H=5,71(5,83);N=3,86(3,86)

ÖRNEK 8: 2-(4-aminobütil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfepan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 8, Ara Ürün 204'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

10 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13 ila 11,5 (sl, 1 H), 7,75 (sl, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1 ila 1,85 (m, 2 H), 1,85 ila 1,2 (m, 14 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: ESI +/- : infüzyon : [M+H]⁺ = 264,1

ÖRNEK 9: 2-[[4-(aminometil)fenil]metil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfolan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

15 Örnek 9, Ara Ürün 209'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13 ila 12 (sl, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 2,1 ila 1,5 (m, 6 H), 7,22 (d, 2 H), 8,3 (sl, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,39/2,75 (2dd, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 284,1048 (284,1051)

Elementlerin Analizi: C=48,29(48,84);H=5,45(5,99);N=4,64(4,38)

20 ÖRNEK 10 : 2-(5-aminopentil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfepan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 10, Ara Ürün 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12 (sl, 1 H), 7,68 (sl, 3 H), 2,76 (m, 2 H), 2,12 ila 1,9 (m, 2 H), 1,87 ila 1,11 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1518 (278,1521)

25 Elementlerin Analizi: C=41,99(42,97);H=6,38(6,44);N=3,53(3,58)

ÖRNEK 11: 1-hidroksi-1-okso-2-(2-piperidin-4-iletıl)-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 11, N-Boc-4-bromoetıl piperidin'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12 (sl, 1 H), 8,49-8,2 (2*(m, 2 H), 3,24 (dl, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 1,94-1,65-1,45-1,2 (4*(m, 12 H), 1,79 (tl, 2 H), 1,39 (m, 1 H), 1,2 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 290,1526 (290,1521)

Elementlerin Analizi: C=44,65(44,67);H=5,93(6,25);N=3,41(3,47)

ÖRNEK 12: 2-[[3-(aminometil)fenil]metil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

35 Örnek 12, Ara Ürün 208'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,19 (sl, 3 H), 7,3 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,32/2,97 (2dd, 2 H), 1,9 ila 1,4 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 298,12 (298,120821)

Elementlerin Analizi: C=47,00(46,72);H=4,82(5,15);N=3,39(3,41)

- 5 ÖRNEK 13: 2-(6-aminoheksil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat
Örnek 13, Ara Ürün 207'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65 (sl, 3 H), 2,77 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,8 ila 1,14 (m, 16 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1522 (278,15212)

- 10 Elementlerin Analizi: C=42,69(42,97);H=6,26(6,44);N=3,79(3,58)

ÖRNEK 14: 2-(4-aminobütil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfokan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat
Örnek 14, Ara Ürün 204'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,72 (sl, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,11 ila 1,32 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 278,1522 (278,1521)

- 15 Elementlerin Analizi: C=43,34(42,97);H=6,35(6,44);N=2,91(3,58)

ÖRNEK 15: 2-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 15, Ara Ürün 212'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13,5 ila 12 (sl, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,87 (sl, 3 H), 6,75 (s,

- 20 1 H), 6,6 (d, 1 H), 3,25/3 (m, 2 H), 2 ila 1,35 (m, 8 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 285,1012 (285,1004)

ÖRNEK 16: 2-[2-(trans-4-aminosikloheksil)etil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 16, tert-bütil [trans-4-(2-bromoetil)sikloheksil]karbamat'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (sl, 3H), 2,9 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,91-1,74 (2m, 4 H), 1,64 (m, 2 H), 1,53 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,29-0,95 (m, 4 H), 1,11 (m, 4 H), 1,09 (m, 1 H)

¹³CNMR: (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 49,8, 36,8, 31,6, 30,8, 30,5, 30,5, 30,5, 23,6, 22,9

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 304,1648 (304,1677)

ÖRNEK 17: 2-[2-(cis-4-aminosikloheksil)etil]-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 17, tert-bütil [cis-4-(2-bromoetil)sikloheksil]karbamat'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

- 35

¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (sl, 3H), 3,15 (m, 1 H), 1,96-1,62 (2m, 2 H), 1,94-1,73 (2m, 2 H), 1,71-1,65 (2m, 2 H), 1,68-1,65 (2m, 2 H), 1,56-1,39 (m, 4 H), 1,49-1,36 (2m, 2 H), 1,38 (m, 1 H), 1,23-1,16 (2m, 2 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 173,3, 51, 47,9, 34, 31, 28,7, 27,9, 26,5, 26,5, 23,4, 21,6

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 304,671 (304,1677)

Elementlerin Analizi: C=45,47(46,05);H=6,68(6,52);N=3,58(3,36)

ÖRNEK 18: 2-(5-aminopentil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfokan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 18, Ara Ürün 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,0-11,0 (sl, 1H), 7,7 (m, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,9-1,3 (m, 18 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 292,1656 (292,1677)

Elementlerin Analizi: C=44,17(44,45);H=6,69(6,71);N=3,42(3,46)

ÖRNEK 19: 2-(5-aminopentil)-1-hidroksi-1-okso-1-fosfonan-2-karboksilik asit, triflüoroasetat

Örnek 19, Ara Ürün 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem A'ya göre elde edilir.

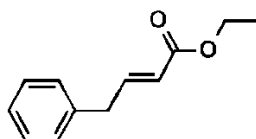
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,4-11 (sl, 1 H), 7,7 (sl, 3 H), 2,75 (t, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,9-1,2 (m, 20 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 306,1834 (306,1834)

Elementlerin Analizi: C=45,54(45,82);H=6,98(6,97);N=3,26(3,34)

Yöntem B – Fosfinanların sentezi

Basamak B1 (Ara Ürün 6)

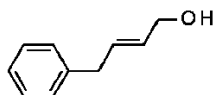


Fenilasetaldehidin (28,74 g, 239 mmol) DCM (380 mL) içindeki çözeltisi üzerine ortam sıcaklığında bölümler halinde etil (trifenilfosforiliden)asetat (100 g, 287 mmol, 1,2 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 20 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır ve ardından karışım vakum altında konsantre edilir. Kalıntı heptan (400 mL) ile alınır, 1 saat süreyle çalkalanır ardından çözünmeyen kısım süzülür. Heptan vakum altında buharlaştırılır ve elde edilen kalıntı seçici olarak heptan/DCM (60:40) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 6 (27,25 g, 143 mmol) renksiz bir yağ halinde % 60 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 7,2 (d, 2 H), 7,1 (dt, 1 H), 5,8 (d, 1 H), 4,2 (dörtlü, 2 H), 3,5 (d, 2 H), 1,3 (t, 3 H)

IR (cm⁻¹) : 1716, 1653

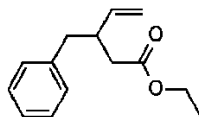
Basamak B2 (Ara Ürün 7)



Ara Ürün 6'nın (28,35 g, 149 mmol) DCM (375 mL) içindeki çözeltisinin üzerine ortam sıcaklığında ve argon atmosferi altında 1M DIBA1H'in THF (355 mL, 355 mmol) içindeki çözeltisi ilave edilir. 0°C'de 45 dakika sonra, reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Ardından, reaksiyon ortamı 0°C'ye soğutulur ve HCl 3N (300 mL) ile muamele edilir. Karışım DCM (350 mL) ile özütlenir, organik faz H₂O (2 x 100 mL) ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/AcOEt (75:25) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 7 (16,05 g, 108 mmol) renksiz bir yağ halinde % 72 verimle elde edilir. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,1-7,4 (m, 5 H), 5,65-5,9 (2m, 2 H), 4,1 (d, 2 H), 3,35 (d, 2 H), 1,5 (m, 1 H)

IR (cm⁻¹) : 3600-3200, 1716, 1650

Basamak B3 (Ara Ürün 8)

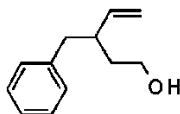


Ara Ürün 7'nin (3,7 g, 25 mmol), trietilortoasetat (16,2 g, 100 mmol, 4 eşd) ve propiyonik asitle (5 damla) karışımı 1 saat 20 dakika süreyle bir mikrodalga (250W) içinde 140°C'de çalkalanır. Kalıntı Et₂O (300 mL) ve H₂O (100 mL) ile alınır. Ardından, organik faz H₂O (100 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, daha sonra vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/AcOEt (80:20) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 8 (4,53 g, 20,7 mmol) bir yağ halinde % 83 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15-7,3 (m, 5 H), 5,7 (m, 1 H), 5 (m, 2 H), 4,1 (q, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,7 (m, 2 H), 2,25-2,4 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (cm⁻¹) : 1732, 699-747

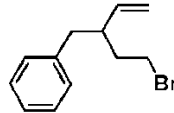
Basamak B4 (Ara Ürün 9)



Ara Ürün 8'in (17,58 g, 80,5 mmol) THF (275 mL) içindeki 0°C'deki ve argon altındaki çözeltisinin üzerine, bölümler halinde LiAlH₄ (6,12 g, 161 mmol, 2 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. LiAlH₄ fazlası, H₂O (4,2 mL) ve ardından

% 20'lik NaOH çözeltisi (3,4 mL) ve H₂O (15,4 mL) ilavesiyle hidroliz edilir. Çökelti süzülür ve süzüntü vakum altında buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/AcOEt (70:30) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 9 (8,09 g, 45,9 mmol) renksiz bir yağ halinde % 57 verimle elde edilir.

5 Basamak B5 (Ara Ürün 10):

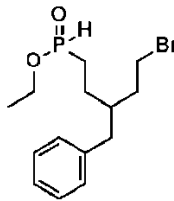


Ara Ürün 9 (8,09 g, 45,9 mmol) ve CBr₄ (30,4 g, 91,8 mmol)'ün Et₂O (325 mL) içindeki ortama sıcaklığındaki çözeltisinin üzerine, bölümler halinde trifenilfosfin (24,07 g, 91,8 mmol, 2 eşd) ilave edilir. Karışım 16 saat süreyle çalkalanır. Reaksiyon ortamı süzülür ve süzüntü vakum altında buharlaştırılır. Kalıntı heptan (250 mL) ile alınır, 30 dakika daha çalkalanır, ardından süzülür. Süzüntü vakum altında buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı seçici olarak heptan kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 10 (8,64 g, 36 mmol) renksiz bir yağ halinde % 78 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 5,53 (ddd, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 5 (d, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 2,65 (d, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H)

IR (cm⁻¹) : 916, 739-698

Basamak B6 (Ara Ürün 11)

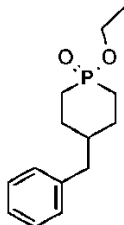


20 Hipofosforöz asidin (1,1 g, 16,7 mmol, 1,0 eşd) asetonitril (25 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, argon altında ve ortam sıcaklığında tetraetilortosilikat (3,48 g, 16,7 mmol, 1 eşd) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 2 saat 30 dakika süreyle geri akımda ısıtılır, ardından ortam sıcaklığına soğutulur. Reaksiyon ortamının gazı argon ile alınır, ardından art arda, MeCN (5 mL) içinde çözelti halindeki Ara Ürün 10 (2 g, 8,36 mmol), Xantphos (0,048 g, 0,0836 mmol),
25 daha sonra Pd₂dba₃ (0,038 g, 0,0418 mmol) ilave edilir. Karışım 16 saat süreyle geri akımda ısıtılır. Vakum altında buharlaştırmadan sonra, elde edilen kalıntı seçici olarak AcOEt kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 11 (1,61 g, 4,85 mmol) bir yağ halinde % 58 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 6,95'e merkezlenmiş (d, 1 H), 7,3 (t, 2 H), 7,2 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,59 (d, 2 H), 1,9 (m, 1 H), 1,78 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H)

IR (cm⁻¹) : 2343

Basamak B7 (Ara Ürün 12)

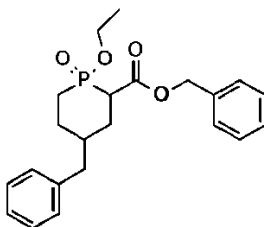


Ara Ürün 11'in (1,6 g, 4,8 mmol) 50 mL THF içindeki ve argon atmosferi altındaki çözeltisi üzerine, -78°C'de THF (4,53 mL, 4,8 mmol, 1 eşd) içindeki 1,6 M'lik LiHMDS çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon ortamı 30 dakika süreyle -78°C'de, ardından 4 saat 30 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, daha sonra doymuş NaCl çözeltisiyle (50 mL) muamele edilir. AcOEt (150 mL) ilavesinden sonra, organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/EtOH (95:5) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 12 (0,889g, 3,52 mmol) renksiz bir yağ halinde %73 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 2,6/2,51 (2d, 2 H), 2,1-1,8 (m, 4 H), 1,8-1,55 (m, 3 H), 1,5-1,3 (m+t, 5 H)

IR (cm⁻¹) : 3433

Basamak B8 (Ara Ürün 13)



Ara Ürün 12'nin (0,875 g, 3,47 mmol) THF (10 mL) içindeki -78°C'de ve argon altındaki çözeltisinin üzerine, LDA 2M'in THF (2,6 mL, 5,2 mmol, 1,5 eşd) içindeki çözeltisi ilave edilir. 40 dakika sonra, dibenzilkarbonatın (1,18 g, 4,85 mmol) THF (5 mL) içindeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon ortamı 1 saat süreyle çalkalanır, ardından THF (2,6 mL, 5,2 mmol) içindeki 1,5 eşd LDA 2M eklenir. 4 saat süreyle -78°C'de durduktan sonra, reaksiyon ortamı % 10'luk sulu NH₄Cl çözeltisiyle (9 mL) soğukta hidroliz edilir. Daha sonra, AcOEt (18 mL) ve % 10'luk sulu NH₄Cl çözeltisi (18 mL) ilave edilir. Ortam sıcaklığına döndükten sonra, reaksiyon ortamı AcOEt (2 x 50 mL) ile özütlenir. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/EtOH (97,5:2,5) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 13 (0,996 g, 2,58 mmol) bir yağ halinde % 74 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,4-7 (m, 10 H), 5,18 (s, 2 H), 4,15-3,9 (m, 2 H), 3,2-2,8 (1 dd, 1 H), 2,58 (d, 2 H), 2,3-1,4 (m, 7 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (cm⁻¹): 1726

Basamak B9 (Ara Ürün 14)

Sodyum hidrürün (0,150 g, 3,75 mmol, 1,6 eşd) DMSO (5 mL) içindeki süspansiyonu üzerine, art arda, Ara Ürün 206'nın (1,11 g, 3,03 mmol, 1,3 eşd) DMSO (5 mL) içindeki çözeltisi ve Ara Ürün 13'ün (0,9 g, 2,33 mmol) DMSO (4 mL) içindeki çözeltisi damla ilave edilir. 4 saat
5 süreyle ortam sıcaklığında çalkalandıktan sonra, reaksiyon ortamı 0°C'de %10'luk NH₄Cl çözeltisi (100 mL) ve AcOEt (100 mL) karışımının (1:1) üzerine ilave edilir. Sulu faz, AcOEt (2 x 50 mL) ile tekrar özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Bu şekilde elde edilen Ara Ürün 14 başka saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanılır.

10 Basamak B10 (Ara Ürün 15 ve 16)

Ara Ürün 14'ün (1,56 g, 2,33 mmol) DCM (125 mL) içindeki çözeltisinin üzerine ortam sıcaklığında ve argon altında, TMSBr (3,68 mL, 28 mmol, 12 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen yağ MeOH (60 mL) ile alınır, 30 dakika süreyle çalkalanır ve vakum altında
15 konsantre edilir. Aynı işlem 2 kez tekrarlanır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN/TFA gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 15 (0,423 g, 0,95 mmol), ardından Ara Ürün 16 (0,155 g, 0,35 mmol) (seçme sırasına göre) liyofilizasyondan sonra beyaz katı maddeler olarak, sırasıyla % 41 ve % 15 verimle elde edilir. Ara Ürün 15 ve 16'nın mutlak konfigürasyonu doğrulanmamıştır.

20 Ara Ürün 15: Benzil 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilat, triflüoroasetat - dia 1 rasemik

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12 (m, 1 H), 7,75 (m, 3 H), 7,35-7,05 (m, 10 H), 5,18/5 (2d, 2 H), 2,6 (m, 3 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9-1,5 (m, 8 H), 1,4 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H), 0,8/0,52 (2m, 2 H)

25 ¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -74

IR (cm⁻¹) : 3300-2500, 1716, 1678

Ara Ürün 16: Benzil 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilat, triflüoroasetat - dia 2 rasemik

30 ¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,4 (m, 5 H), 7,25 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7 (d, 2 H), 5,11'e merkezlenmiş (AB, 2 H), 7,65 (m, 3 H), 2,71 (m, 2 H), 2,4 (d, 2 H), 1,95-1,1 (m, 15 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -74

IR (cm⁻¹) : 3300-2500, 1774, 1716, 1676

ÖRNEK 20: 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, dia 1 rasemik

Ara Ürün 15'in (0,413 g, 0,74 mmol) 60 mL H₂O/MeOH (3:1) karışımı içindeki çözeltisi 4 saat süreyle, ortam sıcaklığında, H₂ atmosferi altında, % 10'luk Pd/C (41 mg) varlığında çalkalanır. Reaksiyon ortamı süzülür, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 20 (0,209 g, 0,591 mmol) liyofilizasyondan sonra beyaz bir katı madde halinde % 80 verimle elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,3 (t, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 2,59/2,37 (m, 2 H), 2,41 (t, 2 H), 1,91/1,55 (m, 2 H), 1,77/1,6 (m, 2 H), 1,77/1,35 (m, 2 H), 1,64/1,38 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,24 (m, 2 H), 1,16/1,1 (m, 2 H), 0,7 (m, 2 H)

¹³C NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129,2, 128,2, 125,7, 42,5, 40, 35,5, 35,4, 31,3, 31,1, 30,2, 26, 25,9, 22,8

IR (cm⁻¹) : 3300-2100, 1691, 1631, 1605

Elementlerin Analizi: C=60,65(61,18);H=7,58(7,99);N=3,91(3,96)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 354,1831 (354,1834)

ÖRNEK 21: 2-(5-aminopentil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, dia 2 rasemik

Ara Ürün 16'nın (0,148 g, 0,265 mmol) 20 mL H₂O/MeOH (3:1) karışımı içindeki çözeltisi ortam sıcaklığında, H₂ atmosferi altında, % 10 Pd/C (15 mg) varlığında 2 saat 30 dakika süreyle çalkalanır. Reaksiyon ortamı süzülür, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 21 (0,053 g, 0,15 mmol) liyofilizasyondan sonra beyaz bir katı madde halinde % 56 verimle elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,2 (d, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 2,57 (t, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,81/1,33 (m)+(m, 1+1 H), 1,78/1,29 (m)+(m, 1+1 H), 1,69/1,31 (m)+(m, 1+1 H), 1,68/1,27 (m)+(m, 1+1 H), 1,41/1,19 (m)+(m, 1+1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,2 (m, 2 H)

¹³C NMR : (500 MHz, D₂O) δ ppm 129,3, 128,2, 125,7, 43, 42,4, 40, 35,9, 34,6, 30,4, 29,4, 27, 26,7, 25

IR (cm⁻¹) : 3250-1800, 1694+1661, 1618

Elementlerin Analizi: C=61,18(61,18);H=7,90(7,99);N=3,96(3,6)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 354,1837 (354,1834)

Aynı şekilde, Örnek 22 ve 23, Ara Ürün 206 yerine Ara Ürün 204 kullanılarak, yukarıda açıklanmış Yöntem B'ye göre elde edilir.

ÖRNEK 22: 2-(4-aminobütil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, dia 1 rasemik

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,7 (sl, 3 H), 7,3 (dd, 2 H), 7,2 (dd+t, 3 H), 2,7 (m, 2 H), 2,55-2,4 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,8-1,3 (m, 10 H), 1,1-0,85 (m, 2 H)

5 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 340,1677 (340,1677)

Elementlerin Analizi: C=51,00(50,33);H=5,90(6,00);N=3,22(3,09)

ÖRNEK 23: 2-(4-aminobütil)-4-benzil-1-hidroksi-1-okso-1-fosfinan-2-karboksilik asit, dia 2 rasemik

10 ¹H NMR: (300 MHz, dmsö-d6) δ ppm 15,8 (m, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 7,1 (d, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,6-2,35 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,75-1 (m, 12 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 340,1683 (340,1677)

Elementlerin Analizi: C=60,20(60,17);H=7,34(7,72);N=3,96(4,13)

Azafosfinanların sentezi

Ara Ürün 17



15

Ara Ürün 17, literatürde V. Gouverneur ve diğ. tarafından J. Org. Chem. 2005, 70, 10803'te açıklanan yöntem kullanılarak sentezlenir.

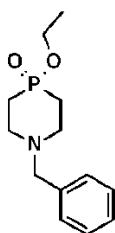
20 Etil diklorofosfinatın (10 mL, 84,26 mmol) 100 mL THF içindeki -78°C'de ve argon altındaki çözeltisinin üzerine, magnezyum vinil bromürün (170 mL, 170 mmol, 2 eşd) THF içindeki 1M'lik çözeltisi ilave edilir. Çalkalamaya 1 saat süreyle -78°C'de devam edilir. Ardından, EtOH (30 mL) damla damla ilave edilir ve reaksiyon ortam sıcaklığına çıkarılır. Daha sonra, reaksiyon ortamı düşük basınç altında konsantre edilir ve elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/EtOH (96:4) karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 17 (6,37 g, 43,6 mmol) renksiz bir yağ halinde % 52 verimle elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO - d₆) δ 6,1-6,4 (m, 6H), δ 3,90 (q, 2H), δ 1,25 (t, 3H).

IR (cm⁻¹) : 3500 (OH(H₂O)), 1609 (C=C), 1210 (P=O), 1032 ve 935 cm⁻¹(P-O).

GC : t_r 5,83 dakika.

Ara Ürün 18



Yöntem C : Ara Ürün 19'u alkilleme yöntemi

Ara Ürün 204 ila 212'nin (5 mmol, 1 eşd) DMSO (10 mL) içindeki argon altındaki çözeltisinin üzerine, bölümler halinde % 60'lık NaH (8 mmol, 1,6 eşd) 10°C'de ilave edilir. Ardından, Ara Ürün 19'un (5 mmol) DMSO (5 mL) içindeki çözeltisi süspansiyonun üzerine ilave edilir ve 5 karışım 4 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Sonra, reaksiyon ortamı sulu NH₄Cl çözeltisiyle (50 mL) hidroliz edilir ve AcOEt (2 x 100 mL) ile özütlenir. Organik faz H₂O (2 x 100 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/AcOEt (90:10 ila 50:50) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 20a-f, 4 diastereoizomerin karışımı halinde elde edilir.

10 Yöntem D : Amino ve fosfinik fonksiyonlarının korumasının kaldırılması

Ara Ürün 20a-f (5 mmol)'ün DCM (40 mL) içindeki çözeltisinin üzerine argon altında ve ortam sıcaklığında damla damla TMSBr (7,92 mL, 60 mmol, 12 eşd) ilave edilir. Karışım 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Kalıntı MeOH (40 mL) ile alınır ve 20 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, sonra kuruluğa kadar 15 buharlaştırılır. Buharlar DCM (20 mL) içinde çözelti haline getirilir ve triflüoroasetik asit (44,6 mL, 60 mmol, 12 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 10 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Nihai ürün (Örnek 24 ila 30) (zwitteriyon veya TFA tuzu), 2 enantiyomerin karışımı olarak liyofilizasyondan sonra 20 beyaz bir katı madde olarak elde edilir.

Ara Ürün 20a: *Tert-bütil 3-{3-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]propil}-1-benzil-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat*

Ara Ürün 20a, Ara Ürün 19 ve 205'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,35-7,2 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,52'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,45/1,35 (2s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 1,2 (m, 2 H)

ÖRNEK 24: 3-(3-aminopropil)-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 24, Ara Ürün 20a'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,35'te merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,75/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,15 (2dd, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,6-1,4 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 327,1478 (327,1473)

Elementlerin Analizi: C=55,38(55,21);H=6,85(7,10);N=8,41(8,58)

Ara Ürün 20b: Tert-bütıl 3-{4[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-benzıl-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 20b, Ara Ürün 19 ve 204'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,30 (m, 5 H), 3,97 (m, 2 H), 3,63-3,43 (dd, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,93-2,33 (m, 2 H), 2,79 ila 2,47 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 1,43 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,36 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 0,83 (m, 2 H).

IR (cm⁻¹) : 1744, 1711 cm⁻¹ (C=O), 1276 cm⁻¹ (P=O).

ÖRNEK 25: 3-(4-aminobütıl)-1-benzıl-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 25, Ara Ürün 20b'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,2 (sl, 3 H), 7,3 (m, 5 H), 3,7/3,5 (2*(d, 1+1 H), 3,05/2,4 (2*(m, 1+1 H), 2,75/2,55 (2*(m, 1+1 H), 2,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,6-1,1 (m, 7 H) ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 341,1628 (341,1630)

Elementlerin Analizi: C=55,99(56,46);H=7,14(7,40);N=8,13(8,23)

- 15 Ara Ürün 20c: Tert-bütıl 3-{5-bis(tert-bütoksikarbonil)amino]pentıl}-1-benzıl-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 20c, Ara Ürün 19 ve 206'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,32-7,2 (m, 5 H), 3,99 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,5'te merkezlenmiş (AB, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,45/1,35 (2s, 27 H), 1,35/1,15 (2m, 4 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

ÖRNEK 26: 3-(5-aminopentıl)-1-benzıl-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 26, Ara Ürün 20c'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,32'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (t, 2 H), 2,2/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1792 (355,1786)

Elementlerin Analizi: C=58,04(57,62);H=7,37(7,68);N=7,95(7,90)

- 30 Ara Ürün 20d: Tert-bütıl 1-benzıl-3-{(6-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]piridin-3-il)metil}-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 20d, Ara Ürün 19 ve 211'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,4-7,25 (m, 6 H), 7,18 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,58/3,5 (2d, 2 H), 3-2,6 (m, 4 H), 2,25/2,1 (2m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

ÖRNEK 27: 3-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 27, Ara Ürün 20d'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,4-7,25 (m, 5 H), 6,75 (d, 1 H), 4,25'te merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,4 (dd+m, 2 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,7 (dd, 1 H), 2,6 (dd, 1 H), 2,28/1,85 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 376,1418 (376,1426)

Elementlerin Analizi: C=57,18(57,60);H=5,82(5,91);N=11,25(11,19)

ÖRNEK 28: 3-[(2-aminopiridin-4-il)metil]-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 28, Ara Ürün 19 ve 212'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C ve D'ye göre ara saflaştırma yapılmadan elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dl, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 6,55 (m, 2 H), 4,6/4 (dd, 2 H), 3,9-3,4 (m, 2 H), 3,6/2,75 (dd, 2 H), 3/2,7 (dd, 2 H), 2,3/1,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 376,1428 (376,1426)

Elementlerin Analizi: C=56,70(57,60);H=5,45(5,91);N=10,87(11,19)

Ara Ürün 20e: Tert-bütıl 1-benzil-3-(3-{[bis-(tert-bütoksikarbonil)amino]metil}-benzil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 20e, Ara Ürün 19 ve 208'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,4-7,3 (m, 5 H), 7,15 (t, 1 H), 7,1 (sl, 1 H), 7,05/6,95 (d, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,7/3,45 (dd, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9/2,15 (m, 2 H), 2,7/2,55 (dd, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

ÖRNEK 29: 3-[[3-(aminometil)fenil]metil]-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 29, Ara Ürün 20'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 7,3-7,05 (m, 4 H), 4,4/3,95 (dd, 2 H), 4 (dd, 2 H), 3,8-3,3 (m, 2 H), 3,55/2,75 (dd, 2 H), 3/2,7 (dd, 2 H), 2,2/1,8 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 389,1623 (389,1630)

Elementlerin Analizi: C=61,37(61,85);H=6,30(6,49);N=7,05(7,21)

Ara Ürün 20f: Tert-bütıl 1-benzil-3-(4-{[bis-(tert-bütoksikarbonil)amino]metil})benzil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 20f, Ara Ürün 19 ve 209'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem C'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,35 (m, 5 H), 6,99 (d, 2 H), 6,91 (d, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 2,95/2,22 (2*m, 2 H), 2,75/2,49 (2*m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,35 (2*s, 27 H), 1,18 (t, 3 H)

¹³C NMR : (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 152, 138, 137, 135, 130, 128, 126, 82, 62, 60, 55,5, 50,5, 48,5, 34, 28, 24,5, 16

ÖRNEK 30: 3-[[4-(aminometil)fenil]metil]-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 30, Ara Ürün 20f'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,2 (m, 5 H), 7,1/7 (dd, 4 H), 4,3/3,9 (dd, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,7-3,25 (m, 2 H), 3,45/2,65 (dd, 2 H), 2,9/2,65 (dd, 2 H), 2,15/1,75 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 389,1623 (389,1630)

Elementlerin Analizi: C=61,41(61,85);H=6,36(6,49);N=7,40(7,21)

Ara Ürün 20b: Tert-bütöl 3-{4[bis(tert-bütöksikarbonil)amino]bütöl}-1-benzil-4-etöksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Mekanik bir karıştırıcıyla donatılmış üç boyunlu 1 L'lik balonun içine argon atmosferi altında, art arda, DMSO (30 mL) ve % 60'lık NaH (8,48 g, 212 mmol, 1,5 eşd) konur. Balon bir su banyosu yardımıyla ortam sıcaklığında tutulur. Ardından, Ara Ürün 204'ün (54,6 g, 155 mmol, 1,1 eşd) DMSO (25 mL) içindeki çözeltisi 5 dakikalık süre içinde damla damla ilave edilir. Daha sonra, Ara Ürün 19'un (50 g, 141,5 mmol) DMSO (120 mL) içindeki çözeltisi sıcaklık 20°C'nin altında tutularak damla damla ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra, çalkalamayı koruyabilmek için 100 mL anhidr THF eklenir. 3 saat sonra, reaksiyon karışımı buzlu su banyosuyla soğutulur ve 500 mL doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek hidroliz edilir. Ardından, karışım AcOEt (3 x 300 mL) ile özütlenir. Daha sonra, organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl (2 x 300 mL) çözeltisiyle yıkanır ve MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından düşük basınç altında konsantre edilir. Bu şekilde elde edilen sarımtırak kalıntı (92,5 g) daha sonra seçici olarak CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH karışımı kullanılarak silis jeli üzerinde kromatografiyle saflaştırılır. Beklenen ürün (69,3 g, 110,9 mmol) 4 diastereoizomerin karışımıdır ve beyaz bir katı madde halinde % 78 verimle elde edilir.

Yöntem E: Hidojenölizle debenzilleşme yöntemi

Ara Ürün 21: Tert-bütöl 3-{4-[bis(tert-bütöksikarbonil)amino]bütöl}-4-etöksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

2L'lik balonun içine ortam sıcaklığında ve argon akımı altında, art arda, Ara Ürün 20b (73,6 g, 117,8 mmol), etanol (1 L), Pd/C (7,36 g, ağırlık itibarıyla % 10) ve % 37'lik HCl (7,85 mL, 0,8 eşd) konur. Ardından, argon hidrojen atmosferiyle değiştirilir. Reaksiyon LC/MS ile izlenir. 4 saat sonra, reaksiyon tamamlanır ve katalizör cam elyafı üzerinden süzölür. Süzölntü

kuruluğa kadar buharlaştırılır ve sarı bir yağ elde edilir, bu yağ AcOEt (400 mL) ve % 10'luk NaHCO₃ çözeltisiyle (400 mL) alınır. Dekantasyon yapıldıktan sonra, sulu faz AcOEt (3 x 100 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, ardından doymuş NaCl çözeltisiyle (400 mL) yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilerek beklenen Ara Ürün 21 beyaz bir katı madde halinde (57,6 g, 107,7 mmol) % 91 verimle elde edilir.

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,05 ila 3,85 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,1 ila 2,6 (m, 4 H), 2,3 -1,7 (m, 4H), 1,45 (s, 18 H), 1,40 (s, 9 H), 1,20 (t, 3 H), 1,5-0,9 (m, 4 H).

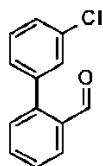
IR (cm⁻¹) : 3100-3500 cm⁻¹(OH), 3314 cm⁻¹ (NH), 1712-1693 cm⁻¹(C=O).

Yöntem L: Suzuki bağlanmasıyla Ar₂-Ar₁-CHO aldehytlerinin sentez yöntemi

10 *Piyasada olmayan aldehitler aşağıda açıklanan yöntemle göre hazırlanır:*

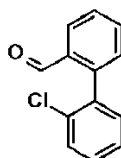
1 L'lik balon içine argon altında, ortam sıcaklığında, art arda, etanol (500 mL), boronik asit Ar₂-B(OH)₂ (92,7 mmol, 1,2 eşd) ve bromoarilaldehit veya bromoheteroarilaldehit Br-Ar₁-CHO (77,3 mmol) konur. Çözeltinin gazı 15 dakika süreyle argonla alınır. Ardından, Pd(PPh₃)₄ (1,78 g, 1,55 mmol) ve Na₂CO₃ (H₂O içindeki 2 M çözeltiden 92,7 mL, 185 mmol, 2,4 eşd) tek bir seferde ilave edilir. İlave işleminden sonra, reaksiyon karışımı 5 saat süreyle geri akımda ısıtılır. Sonra ortam kuruluğa kadar buharlaştırılır. Kalıntı DCM (1 L) ve H₂O (200 mL) ile alınır. Dekantasyondan sonra, sulu faz DCM (200 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, ardından doymuş NaCl çözeltisiyle (400 mL) yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Sonra kalıntı silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Beklenen ürün % 59 ile 94 arasında verimlerle elde edilir.

Ara Ürün 213



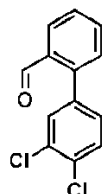
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,77 (td, 1 H), 7,63 (tl, 1 H), 7,54 (dl, 1 H), 7,54/7,4 (2m, 4 H)

25 Ara Ürün 214



¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,6 (t, 1 H), 7,48 (m, 3 H), 7,4 (d, 1 H)

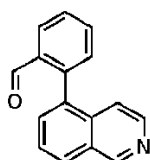
Ara Ürün 215



¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,91 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,44 (dd, 1 H)

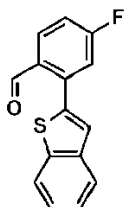
5 DEI (70eV) : [M]⁺. = 250

Ara Ürün 216



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,59 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H)

10 Ara Ürün 217

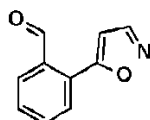


¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (dd+s, 2 H), 7,2 (td, 1 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -101,1

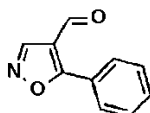
15 GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 256

Ara Ürün 218



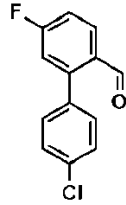
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,8 (d, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,85/7,75 (2m, 2 H), 7,05 (d, 1 H)

20 Ara Ürün 219



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,05 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H), 8,05 (m, 2 H), 7,7 (m, 3 H)

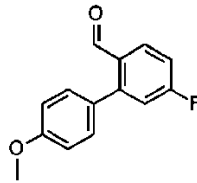
Ara Ürün 220



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,81 (s, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,58/7,52 (2d, 4 H), 7,46 (td, 1 H), 7,4 (dd, 1 H)

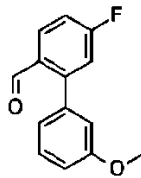
5 GC-El (70eV) : [M]⁺ = 234

Ara Ürün 221



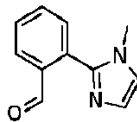
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,38 (td, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 3,83 (s, 3 H)

10 Ara Ürün 222



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,08/7,01 (2dl, 2 H), 7,06 (sl, 1 H), 3,82 (s, 3 H)

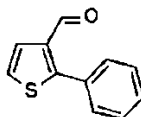
Ara Ürün 223



15

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,78 (td, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 3,68 (s, 3 H)

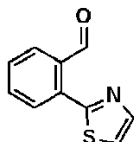
Ara Ürün 224



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (sl, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,54 (m, 3 H), 7,5 (d, 1 H)

GC-El (70eV) : [M]⁺. = 188

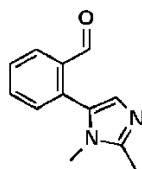
Ara Ürün 225



5

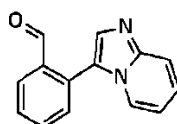
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,79/7,67 (2*t, 2 H)

Ara Ürün 226



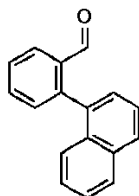
10 ¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,4 (s, 3 H), 2,4 (s, 3 H)

Ara Ürün 227



15 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H)

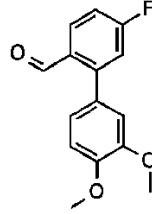
Ara Ürün 228



20 ¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,83 (td, 1 H), 7,71 (tt, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,57 (td, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,49 (td, 1 H), 7,38 (dt, 1 H)

¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 192, 143,5, 135,5, 135, 134, 133, 132, 128,5, 128,5, 128, 127, 127, 126,5, 125,5, 125

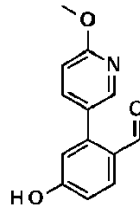
Ara Ürün 229



¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 7 (d, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 3,95 (2 s, 6 H)

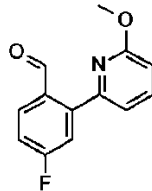
5 DEI (70eV) : [M]⁺. = 260

Ara Ürün 230



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,8 (sl, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

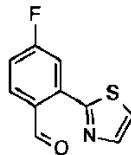
10 Ara Ürün 231



¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,2 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 3,95 (s, 3 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 231

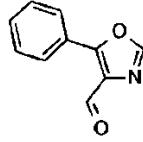
15 Ara Ürün 232



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,5 (m, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,25 (td, 1 H)

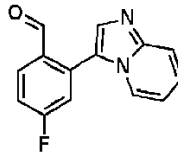
GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 207

Ara Ürün 233



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,06 (m, 2 H), 7,6 (m, 3 H)

Ara Ürün 234

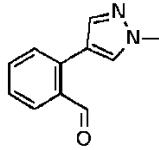


5

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,2 (dd, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 6,95 (t, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 240

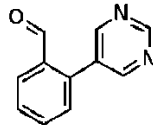
Ara Ürün 235



10

¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,15 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,68 (td, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,46 (td, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

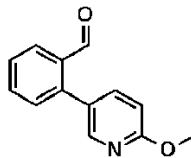
Ara Ürün 236



15

¹H NMR : (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,83 (td, 1 H), 7,73 (td, 1 H), 7,58 (dd, 1 H)

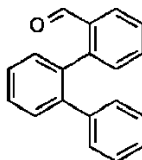
Ara Ürün 237



20

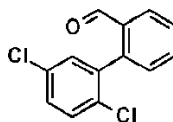
¹H NMR: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,75/7,6 (2*m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

Ara Ürün 238



¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,17/7,03 (2*m, 5 H)

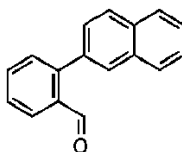
5 Ara Ürün 239



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (d, 1 H), 7,8 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 250

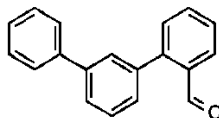
10 Ara Ürün 240



¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,95 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,02 (m, 2 H), 7,99 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,8 (td, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,62 (td, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,6 (m, 2 H)

¹³C NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 192, 134, 131,5, 129, 128, 128, 128, 128, 127,5, 127

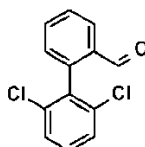
15 Ara Ürün 241



¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,98 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,72 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,49 (t, 2 H), 7,44 (dt, 1 H), 7,4 (t, 1 H)

20 ¹³C NMR : (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 192, 145,5, 140, 134, 133,5, 131, 129, 129, 128, 128, 128, 127,5, 127, 127, 127

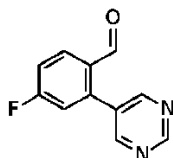
Ara Ürün 242



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,82 (td, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,6 (d, 2 H), 7,5 (t, 1 H), 7,35 (dd, 1 H)

25

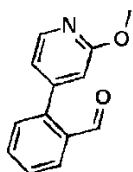
Ara Ürün 243



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,95 (s, 2 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,55 (m, 2 H)

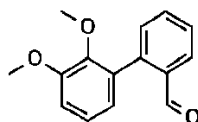
5 ¹⁹F NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -102,8

Ara Ürün 244



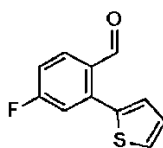
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,25 (dd, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,55 (td, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 4 (s, 3 H)

10 Ara Ürün 245



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,9 (dd, 1 H), 7,75 (td, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,25-7,15 (m, 2 H), 6,91 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H)

Ara Ürün 246



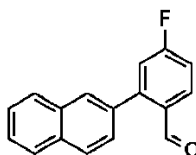
15

¹H NMR: (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,03 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,43 (td, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H)

¹³C NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 190,2, 165, 140,3, 137,3, 131,2, 130,7, 130,6, 129, 128,4, 117,8, 115,9

20 ¹⁹F NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103

Ara Ürün 247

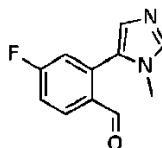


¹H NMR: (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,04-8,02 (m, 3 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,61 (td, 2 H), 7,51-7,47 (m, 2 H)

¹³C NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 190,4, 165, 148,3, 131,2, 130,6, 129,5-128,2, 128,2, 127,7, 127,1, 117,9/115,5

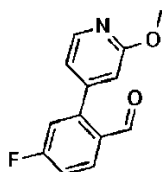
5 ¹⁹F NMR : (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103,2

Ara Ürün 248



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,88 (s, 1 H), 8,1 (dd, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 3,56 (s, 3 H)

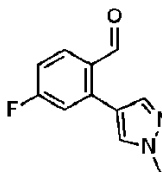
10 Ara Ürün 249



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,5 (td, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

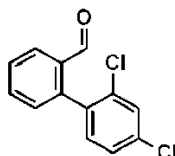
¹⁹F NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -101,2

15 Ara Ürün 250



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,1 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

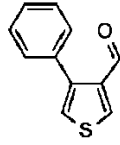
Ara Ürün 251



20

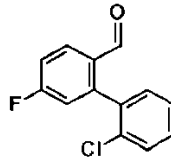
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,79 (td, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,68 (td, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H)

Ara Ürün 252



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,5-7,3 (m, 5 H)

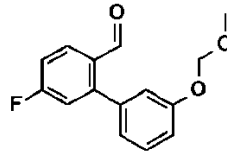
Ara Ürün 253



5

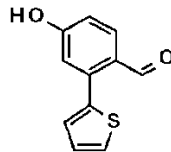
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,32 (dd, 1 H)

Ara Ürün 254



10 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,15 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,4 (s, 3 H)

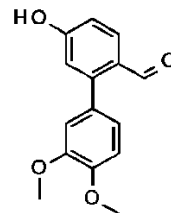
Ara Ürün 255



15 ¹H RNLN: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (s, 1 H)

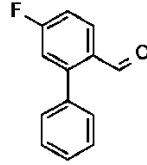
GC-EI (70eV): [M]⁺ = 204

Ara Ürün 256



20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,6 (s, 1 H), 9,7 (s, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 6,8 (s, 1 H), 3,8 (2s, 6 H)

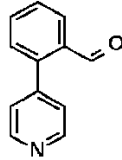
Ara Ürün 257



¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,5/7,4 (masif, 5 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,15 (dd, 1 H)

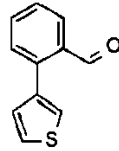
5 ¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -103,7

Ara Ürün 258



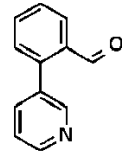
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,73 (d, 2 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,71 (dt, 1 H), 7,61 (dt, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H)

10 Ara Ürün 259



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,1 (d, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,62 (dt, 1 H), 7,48 (2*m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H)

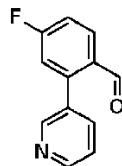
Ara Ürün 260



15

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,99 (s, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,07 (dl, 1 H), 7,75 (dt, 1 H), 7,7 (tl, 1 H), 7,59 (tl, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,43 (dl, 1 H)

Ara Ürün 261

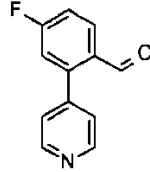


20

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (d, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,74 (ddd, 1 H), 7,47 (ddd, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,15 (dd, 1 H)

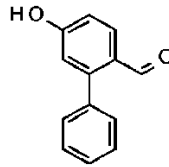
¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102,6

Ara Ürün 262



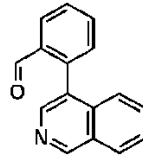
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 8,75 (d, 2 H), 8,11 (dd, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,27 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H)

5 Ara Ürün 263



¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,85 (df, 1 H), 5,72 (sl, 1 H)

Ara Ürün 264

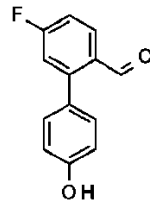


10

¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,68 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,1 (m, 1 H), 7,75 (dt, 1 H), 7,67 (2*m, 2 H), 7,65 (dt, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,47 (dd, 1 H)

GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 233,1

Ara Ürün 265

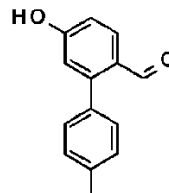


15

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (sl, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,12 (td, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 5,3 (s, 1 H)

¹⁹F NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ ppm -102,4

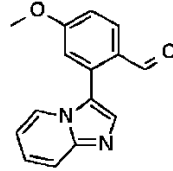
Ara Ürün 266



20

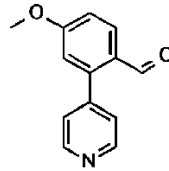
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,65 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,3 (s, 4 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 2,35 (d, 3 H)

Ara Ürün 267



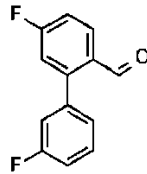
¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,2 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

5 Ara Ürün 268



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 8,69 (d, 2 H), 7,97 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,5 (d, 2 H), 7 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

Ara Ürün 269

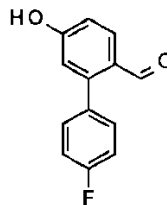


10

¹H NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H)

¹⁹F NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -103,1, -111,7

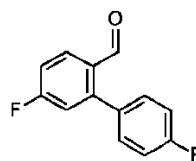
Ara Ürün 270



15

¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,75 (sl, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,45 (dd, 2 H), 7,3 (dd, 2 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H)

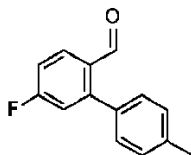
Ara Ürün 271



20

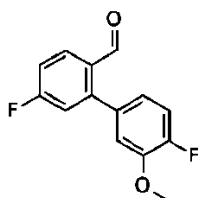
¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,88 (s, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 7,36 (dd, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,19 (dd, 2 H), 7,11 (dd, 1 H)

Ara Ürün 272



¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 4 H), 7,16 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 2,44 (s, 3 H)

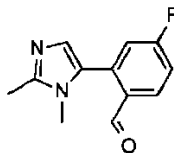
5 Ara Ürün 273



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,48-7,3 (m, 2 H), 7,48-7,3 (m, 2 H), 7 (ddd, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

¹⁹F NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -104,4, -135,7

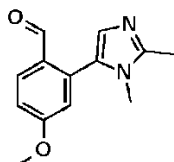
10 Ara Ürün 274



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H)

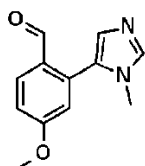
¹⁹F NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -102,9

15 Ara Ürün 275



¹H NMR : (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,4 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H)

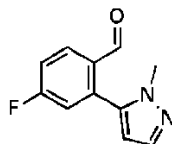
Ara Ürün 276



20

¹H NMR : (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7 (s, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,54 (s, 3 H)

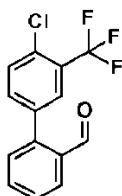
Ara Ürün 277



¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H)

5 ¹⁹F NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -101,2

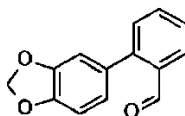
Ara Ürün 278



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,78 (td, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,67 (tl, 1 H), 7,55 (dd, 1 H)

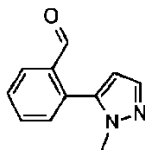
10 DEI (70eV): [M]⁺. = 284

Ara Ürün 279



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 6,1 (s, 2 H)

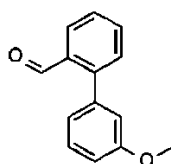
15 Ara Ürün 280



¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,8 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,8 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 3,69 (s, 3 H)

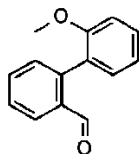
¹³C NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 191, 138, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 109, 37

20 Ara Ürün 281



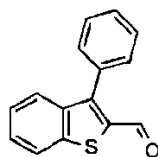
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,9 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H)

Ara Ürün 282



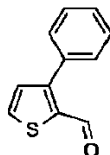
¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 3,69 (s, 3 H)

5 Ara Ürün 283



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,7-7,55 (m, 1 H), 7,7-7,55 (m, 5 H), 7,52 (t, 1 H)

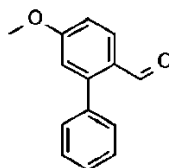
Ara Ürün 284



10

¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,82 (d, 1 H), 8,17 (dd, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,52 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H)

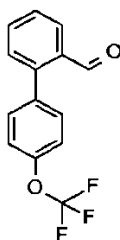
Ara Ürün 285



15

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,5-7,37 (m, 5 H), 7 (dd, 1 H), 6,89 (df, 1 H), 3,9 (s, 3 H)

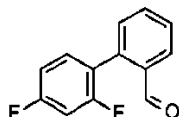
Ara Ürün 286



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,49 (d, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm -55,59

Ara Ürün 287

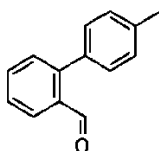


5

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,9 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,68 (dt, 1 H), 7,56 (t, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,31 (dt, 1 H), 7,01 (dt, 1 H), 6,95 (dt, 1 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -109/-110

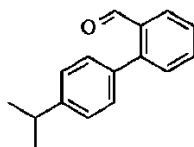
Ara Ürün 288



10

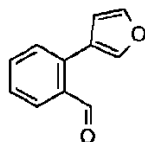
¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (d, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 7,63 (dt, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,29 (s, 4 H), 2,43 (s, 3 H)

Ara Ürün 289



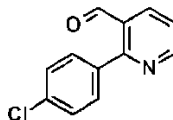
15 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,32 (2*d, 4 H), 4,48 (t, 1 H), 2,99 (hept., 1 H), 1,31 (d, 6 H)

Ara Ürün 290



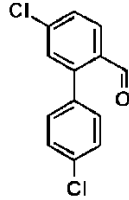
20 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,27 (d, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,61 (dt, 1 H), 7,55 (2*m, 2 H), 7,46 (2*m, 2 H), 6,59 (dd, 1 H)

Ara Ürün 291



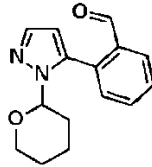
¹H NMR: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,99 (s, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 8,82 (df, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,6 (2*d, 4 H)

Ara Ürün 292



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,5 (d, 2 H)

5 Ara Ürün 293



¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 9,7 (s, 1 H), 8 (dd, 1 H), 7,8 (td, 1 H), 7,7 (td, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 5 (dd, 1 H), 3,8/3,25 (2m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,4 (m, 2 H)

10 Yöntem F: Ara Ürün 21'den yola çıkarak indirgeyici aminleştirme jenerik işlem yöntemi (Ara Ürün 22 ila 127'nin sentezi)

Üç boyunlu 500 mL'lik balonun içine ortam sıcaklığında ve argon akımı altında, art arda, anhidr DCM (280 mL) içindeki Ara Ürün 21 (14 g, 26,2 mmol), aldehit (Ara Ürün 213 ila 293) (39,3 mmol, 1,5 eşd) ve de MgSO₄ (14 g) konur. 1 saat süreyle çalkalandıktan sonra, NaBH(OAc)₃ (8,32 g, 39,3 mmol, 1,5 eşd) bölümler halinde ilave edilir ve reaksiyon karışımı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında tutulur. Reaksiyon LC/MS ile görüntülenir. Çözünmeyen maddeler mikroelyaf üzerinden süzülür ve DCM (100 mL) ile durulanır. Ardından, süzüntü suyla (1 x 200 mL), daha sonra, doymuş NaCl çözeltisiyle (2 x 200 mL) yıkanır. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ardından, elde edilen yağ silis jeli (330 g) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılarak Ara Ürün 22 ila 127 elde edilir.

ÖRNEK 31 : 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 31, Ara Ürün 21'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,5-3,65 (2m, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4 (m, 1 H), 1,25 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 251,1154 (251,1160)

Elementlerin Analizi: C=42,65(43,20);H=7,23(7,65);N=11,24(11,20)

Ara Ürün 22: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[(3-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 22, Ara Ürün 21 ve 3-flüoro-4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,0 (d, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5/3,33 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,85/2,3 (2*m, 2 H), 2,8/2,45 (dd, 2 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,42/1,35 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

ÖRNEK 32: 3-(4-aminobütıl)-1-[(3-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 32, Ara Ürün 22'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (300/400 MHz, D2O) δ ppm 7,24 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 4,32/4,12 (2*d, 2 H), 3,68/3,3 (2*m, 2 H), 3,45/3,07 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,92/1,58 (2*m, 2 H), 1,58/1,46 (2*m, 2 H), 1,23/1,1 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300/400 MHz, D2O) δ ppm -135,8

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1455 (375,1480)
Elementlerin Analizi: C=51,71(51,34);H=6,44(6,46);N=7,64(7,48)

Ara Ürün 23: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[(2,4-diflüorofenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 23, Ara Ürün 21 ve 2,4-diflüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,44 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 3-2,6/2,35 (m, 2 H), 3-2,6/2,52 (m, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 1,39 (m, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,2 (m, 3 H), 0,82 (m, 2 H)

ÖRNEK 33: 3-(4-aminobütıl)-1-[(2,4-diflüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 33, Ara Ürün 23'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,51 (m, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 4,37 (sl, 2 H), 3,69/3,33 (m, 2 H), 3,49/3,19 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,21/1,77 (m, 2 H), 1,95/1,49 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,28/1,14 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 377,1419 (377,1441)
Elementlerin Analizi: C=50,66(51,06);H=5,79(6,16);N=7,37(7,44)

Ara Ürün 24: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[(3,5-diflüoro-4-hidroksi fenil) metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 24, Ara Ürün 21 ve 3,5-diflüoro-4hidroksi-benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (300 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,1 (sl, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 4,1-3,8 (m, 2 H), 3,58-3,3 (m, 2 H), 3,58-3,3 (m, 2 H), 3-2,6/2,3 (2*m, 2 H), 3-2,6/2,49 (2*m, 2 H), 2-1,5 (m, 2 H), 2-1,5 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4/1,37 (2*s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 1,1-0,8 (m, 2 H)
- ÖRNEK 34: 3-(4-aminobütil)-1-[(3,5-diflüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- Örnek 34, Ara Ürün 24'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7,1 (m, 2 H), 4,33/4,12 (2*d, 2 H), 3,69/3,31 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,78 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,25/1,13 (2*m, 2 H)
- ¹⁹F NMR: (300/400 MHz, D₂O) δ ppm -132
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 393,1388 (393,1390)
- Elementlerin Analizi: C=48,74(48,98);H=5,90(5,91);N=7,10(7,14)
- Ara Ürün 25: Tert-bütil 3-[4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil]-1-[[4-(diflüorometil) fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 25, Ara Ürün 21 ve 4-(diflüorometil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,55-7,4 (dd, 4 H), 7 (t, 1 H), 4,1-3,85 (m, 2 H), 3,7-3,5 (dd, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H).
- ÖRNEK 35: 3-(4-aminobütil)-1-[[4-(diflüorometil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- Örnek 35, Ara Ürün 25'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,6 (d, 4 H), 6,85 (t, 1 H), 4,5/4,3 (m, 2 H), 3,8-3,65 (m, 1 H), 3,55-3,35 (m, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 2 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)
- ³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 26
- ¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -110
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1583 (391,1598)
- Elementlerin Analizi: C=51,85(52,31);H=6,46(6,45);N=7,04(7,18)
- Ara Ürün 26: Tert-bütil 3-[4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil]-4-etoksi-1-[[4-hidroksi-3-(triflüorometil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 26, Ara Ürün 21 ve 4-hidroksi-3-(triflüorometil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 10,45 (masif, 1 H), 7,4 (sl, 1 H), 7,34 (dl, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,1-3,85 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,38 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,88 (m, 2 H)

ÖRNEK 36: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-3-(triflüorometil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 36, Ara Ürün 26'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,68 (df, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,38/4,2 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,25/1,11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 425,1453 (425,1453)

Elementlerin Analizi: C=48,19(48,12);H=5,16(5,70);N=6,72(6,60)

Ara Ürün 27: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(3-kloro-5-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 27, Ara Ürün 21 ve 3-kloro-5-flüoro-4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,26 (sl, 1 H), 7,12 (sl, 1 H), 7,07 (dl, 1 H), 4,06/3,98 (2dörtlü, 2 H), 3,47 (AB, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3-2,26 (m, 4 H), 1,94 (m, 4 H), 1,41/1,37 (2s, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,25/1,21 (2t, 3 H), 0,92 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -131,7

³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -43

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 693,308 (693,3083)

ÖRNEK 37: 3-(4-aminobütil)-1-[(3-kloro-5-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4- hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 37, Ara Ürün 27'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,3 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 4,31/4,12 (2*d, 2 H), 3,69/3,3 (2*dd, 2 H), 3,45/3,09 (2*dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,24/1,77 (2*m, 2 H), 1,93/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,47 (2*m, 2 H), 1,27/1,13 (2*m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -131,6

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 409,1091 (409,1095)

Elementlerin Analizi: C=47,25(47,01);H=5,75(5,67);N=6,92(6,85)

Ara Ürün 28: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 28, Ara Ürün 21 ve 2,3-dihidrobenezofuran-5-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,13 (d, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,5 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,55-3,3 (m, 4 H), 3,15 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 1,39 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,87 (m, 2 H)

ÖRNEK 38: 3-(4-aminobütil)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 38, Ara Ürün 28'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,34 (d, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 4,59 (t, 2 H), 4,14/3,68 (dd, 2 H), 3,68/3,28 (m, 2 H), 3,47/3,06 (m, 2 H), 3,22 (t, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,76 (m, 2 H), 1,93/1,47 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 383,1725 (383,1735)

Elementlerin Analizi: C=55,92(56,54);H=6,71(7,12);N=7,17(7,33)

Ara Ürün 29: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-okso-3H-1,3-benzoksazol-6-il)metil] -1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 29, Ara Ürün 21 ve 3H-1,3-benzoksazol-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 12,55 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,65 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,05-2,3 (m, 4 H), 2,05-1,8 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9-0,7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 682,3461 (682,3468)

ÖRNEK 39: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-okso-3H-1,3-benzoksazol-6-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 39, Ara Ürün 29'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,4 (s, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 4,45/4,25 (2dd, 2 H), 3,8-3,6 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,65-1,4 (m, 3 H), 1,25/1,1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 398,1455 (398,1480)

Elementlerin Analizi: C=51,17(51,39);H=5,85(6,09);N=10,49(10,57)

Ara Ürün 30: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 30, Ara Ürün 21 ve 1H-benzimidazol-5-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 12,4 (sl, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,7-7,3 (m, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,72/3,54 (2*d, 2 H), 3,45-3,2 (m, 2 H), 2,97/2,33 (2*m, 2 H), 2,85/2,48 (2*m, 2 H), 2,02-1,85 (m, 2 H), 2,02-1,85 (m, 2 H), 1,39/1,34 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,81 (m, 2 H)

ÖRNEK 40: 3-(4-aminobütil)-1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 40, Ara Ürün 30'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,77 (df, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 4,53/4,34 (2*d, 2 H), 3,73/3,36 (2*m, 2 H), 3,47/3,12 (2*m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 2,23/1,78 (2*m, 2 H), 1,91/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,45 (2*m, 2 H), 1,18/1,04 (2*m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1692 (381,1691)
- 5 Elementlerin Analizi: C=54,46(53,68);H=6,00(6,62);N=14,67(14,73)
- Ara Ürün 31: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[(2-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 31, Ara Ürün 21 ve 2-flüoro-4-metoksi-benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 10 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,25 (t, 1 H), 6,78 (2*m, 2 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,57/3,46 (2*d, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,93/2,32 (2*m, 2 H), 2,81/2,47 (2*dd, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,42/1,36 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)
- ÖRNEK 41: 3-(4-aminobütıl)-1-[(2-flüoro-4-hidroksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 15 Örnek 41, Ara Ürün 31'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,21 (t, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 4,19 (dd, 2 H), 3,58/3,19 (m, 2 H), 3,38/3,04 (dd, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 2,1/1,65 (m, 2 H), 1,84/1,5 (m, 2 H), 1,5/1,38 (m, 2 H), 1,17/1,04 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1486 (375,1485)
- 20 Elementlerin Analizi: C=51,05(51,34);H=5,28(6,46);N=7,76(7,48)
- Ara Ürün 32: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(6-okso-1H-piridin-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 32, Ara Ürün 21 ve 6-hidroksinikotinaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 25 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,21 (df, 1 H), 6,31 (d, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,32/3,19 (2*d, 2 H), 2,9/2,28 (2*m, 2 H), 2,8/2,44 (2*dd, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42/1,38 (2*s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 1,1-0,85 (m, 2 H)
- ÖRNEK 42: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(6-okso-1H-piridin-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 30 Örnek 42, Ara Ürün 32'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,74 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,17 (AB, 2 H), 3,69/3,31 (2m, 2 H), 3,45/3,09 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,79 (2m, 2 H), 1,94/1,49 (2m, 2 H), 1,61 (beşli, 2 H), 1,29/1,14 (2m, 2 H)
- 35 ³¹P RNLN: (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,8

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 358,1537 (358,1531)

Elementlerin Analizi: C=50,77(50,42);H=6,41(6,77);N=11,96(11,76)

Ara Ürün 33: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-1-(1-benzofuran-5-ilmetil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 5 Ara Ürün 33, Ara Ürün 21 ve 5-formilbenzofurandan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,98 (df, 1 H), 7,55 (df, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,91 (df, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,72/3,51 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,98/2,35 (2*dd, 2 H), 2,81/2,48 (2*dd, 2 H), 2-1,65 (m, 2 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 1-0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 43: 3-(4-aminobütül)-1-(1-benzofuran-5-ilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 43, Ara Ürün 33'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,79 (df, 1 H), 7,76 (df, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,31/4,5 (2*d, 2 H), 6,91 (df, 1 H), 3,72/3,33 (2*dd, 2 H), 3,49/3,11 (2*dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2*m, 2 H), 1,91/1,57 (2*m, 2 H), 1,57/1,45 (2*m, 2 H), 1,2/1,15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1577 (381,1579)

Elementlerin Analizi: C=56,67(56,84);H=6,52(6,62);N=7,42(7,36)

Ara Ürün 34: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[(4-hidroksi-2-metilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 34, Ara Ürün 21 ve 4-metoksi-2-metilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,05 (d, 1 H), 6,75 (df, 1 H), 6,69 (dd, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,5/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9/2,41 (2*m, 2 H), 2,8/2,29 (2*m, 2 H), 2,3 (2*s, 3 H), 2,02-1,79 (masif, 2 H), 2,02-1,79 (masif, 2 H), 1,42/1,36 (2*s, 27 H), 1,32 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 44: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-metilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 44, Ara Ürün 34'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,25 (d, 1 H), 6,81 (df, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 4,29/4,22 (2*d, 2 H), 3,69/3,32 (2*dd, 2 H), 3,49/3,18 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19/1,75 (2*m, 2 H), 1,94/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,5 (2*m, 2 H), 1,27/1,12 (2*m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 26

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 371,1739 (371,1735)

35 Elementlerin Analizi: C=54,81(55,13);H=6,88(7,35);N=7,52(7,56)

Ara Ürün 35: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[(2-kloro-4-flüorofenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 35, Ara Ürün 21 ve 2-kloro-4-flüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5 (dd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 4,1-3,9 (dörtlü, 2 H), 3,65-3,55 (d, 2 H), 3,4-3,3 (m, 2 H), 2,9-2,35 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,55-1,35 (m, 2 H), 1,4-1,35 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85-0,75 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 45

¹⁹F NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -112

10 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 677,3146 (677,3133)

ÖRNEK 45: 3-(4-aminobütıl)-1-[(2-kloro-4-flüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 45, Ara Ürün 35'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,18 (td, 1 H), 4,43 (si, 2 H), 3,7/3,4 (m, 2 H), 3,5/3,26 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,22/1,78 (m, 2 H), 1,95/1,62 (m, 2 H), 1,62/1,5 (m, 2 H), 1,28/1,12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 393,1149 (393,1146)

Elementlerin Analizi: C=49,40(48,93);H=5,31(5,90);N=7,17(7,13)

Ara Ürün 36: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

20 metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 36, Ara Ürün 21 ve 2-(4-flüorofenil)benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5-7,2 (m, 4 H), 7,5-7,2 (m, 4 H), 4,08-3,73 (m, 2 H), 3,52/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,62/2,33 (2*m, 2 H), 2,8-2,62/2,2 (2*m, 2 H), 1,98-1,63 (m, 2 H), 1,98-1,63 (m, 2 H), 1,4/1,32 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,21/1,18 (2*t, 3 H), 0,9-0,6 (m, 2 H)

ÖRNEK 46: 3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 46, Ara Ürün 36'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,35 (dd, 2 H), 7,24 (dd, 2 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,39/3,1 (2*m, 2 H), 3,19/2,88 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,85/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,35 (2*m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1850 (435,1848)

Elementlerin Analizi: C=60,73(60,82);H=5,96(6,50);N=6,73(6,45)

Ara Ürün 37: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2-flüorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 37, Ara Ürün 21 ve 2-(2-flüorofenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,45/7,42 (t, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,2 (d, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 2,67/2,29 (m, 2 H), 2,67/2,13 (m, 2 H), 1,95-1,6 (m, 2 H), 1,95-1,6 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 47: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 47, Ara Ürün 37'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,66 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 4,6-4 (masif, 2 H), 3,7-2,7 (masif, 2 H), 3,7-2,7 (masif, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,14/1,69 (m, 2 H), 1,87/1,37 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,15/1,06 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1855 (435,1848)

Elementlerin Analizi: C=60,87(60,82);H=6,12(6,50);N=6,42(6,45)

Ara Ürün 38: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2,5-diklorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 38, Ara Ürün 21 ve 2-(2,5-diklorofenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,65-7,1 (m, 7 H), 4,05-3,85 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,8-2,3 (m, 4 H), 2,2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8-0,5 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 48: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,5-diklorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 48, Ara Ürün 38'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,7-7,3 (m, 7 H), 4,45/4,21/4,02 (m, 2 H), 3,75/3,1 (2*m, 2 H), 3,75/3,1 (2*m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,2/1,65 (2*m, 2 H), 1,95/1,65 (2*m, 2 H), 1,65/1,15 (2*m, 2 H), 1,45/1,15 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1184 (485,1163)

Elementlerin Analizi: C=54,33(54,44);H=4,99(5,61);N=5,86(5,77)

Ara Ürün 39: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-(3-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 35 Ara Ürün 39, Ara Ürün 21 ve 241'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,7 (d, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,4-7,3 (m, 5 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,85-2,65 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,6 (m, 3 H), 1,45-1,3 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

5 ÖRNEK 49: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(3-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 49, Ara Ürün 39'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,1 (m, 13 H), 4,25 (d, 1 H), 4,1 (d, 1 H), 3,4-3,2 (m, 1 H), 3,15-2,9 (m, 2 H), 2,75-2,55 (m, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,4 (m, 2 H), 1,25 (m, 1 H), 0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 493,2256 (493,2256)

Elementlerin Analizi: C=68,08(68,28);H=6,02(6,75);N=5,71(5,69)

Ara Ürün 40: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil-4-etoksi-1-[(2-naftalen-2-il fenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

15 Ara Ürün 40, Ara Ürün 21 ve 240'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1 H), 7,95 (m, 2 H), 7,9 (s, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (d, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,65/3,45 (2*d, 2 H), 3,45-3,2 (m, 2 H), 3,3-2,6 (m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,65 (m, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 50: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 50, Ara Ürün 40'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,9/7,85 (2*m, 2 H), 7,7 (s, 1 H), 7,6-7,4 (m, 5 H), 7,3 (m, 2 H), 4,35/4,2 (2dd, 2 H), 3,4-3,2 (m, 1 H), 3,15-2,9 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,7 (dd, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65-1,35 (m, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 0,85 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 467,2090 (467,2099)

Elementlerin Analizi: C=67,58(66,94);H=6,40(6,70);N=5,73(6,00)

Ara Ürün 41: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2,6-diklorofenil) fenil] metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 41, Ara Ürün 21 ve 242'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65-7,5 (m, 3 H), 7,5-7,3 (m, 3 H), 7,1 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,25 (2*d, 2 H), 2,85-2,1 (m, 4 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,6-1,15 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2*s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 0,95 (m, 2 H)

ÖRNEK 51: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,6-diklorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 51, Ara Ürün 41'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,5/7,2 (m, 3 H), 7,5-7,3 (m, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 3,38/3,21 (2*d, 2 H), 2,82/2,38 (2*dd, 2 H), 2,65/2,22 (2*m, 2 H), 2,45 (t, 2 H), 1,85/1,71 (2*m, 2 H), 1,7/1,35 (2*m, 2 H), 1,32/0,8 (2*m, 2 H), 1,32/0,8 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1169 (485,1163)

Elementlerin Analizi: C=54,71(54,44);H=5,14(5,61);N=5,81(5,77)

Ara Ürün 42: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-metil-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 42, Ara Ürün 21 ve formaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,49/2,2 (2m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,92 (m, 4 H), 1,5 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,25/1 (2m, 2 H), 1,2 (t, 3 H)

ÖRNEK 52: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-metil-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 52, Ara Ürün 42'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (t, 1 H), 3,2 (dd, 1 H), 3 (t, 2 H), 2,9 (s, 3 H), 2,3 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4/1,25 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 265,1300 (265,1317)

Elementlerin Analizi: C=45,59(45,45);H=7,97(8,01);N=10,61(10,60)

Ara Ürün 43: Tert-bütil 3-{4-[bis-(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-(2-feniletıl)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 43, Ara Ürün 21 ve fenilasetaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,3-7,15 (m, 5 H), 3,98 (m, 2 H), 3,45 (t, 2 H), 3,05-2,3 (m, 8 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (m+2s, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 1,18/0,9 (2m, 2 H)

ÖRNEK 53: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(2-feniletıl)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 53, Ara Ürün 43'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 3,45 (t, 2 H), 3,1 (m, 3 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,5-1,1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1777 (355,1786)

Elementlerin Analizi: C=57,63(57,62);H=7,36(7,68);N=7,90(7,90)

Ara Ürün 44: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-pentil-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 44, Ara Ürün 21 ve 1-pentanaldan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,49/2,25 (2m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,45 (m, 4 H), 1,25/1 (2m, 6 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85 (t, 3 H)

ÖRNEK 54: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-pentil-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 54, Ara Ürün 44'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 10 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,15/3 (2m, 5 H), 2,27 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85-1,6 (m, 5 H), 1,5/1,41 (2m, 2 H), 1,3 (m, 5 H), 0,85 (t, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 321,1923 (321,1943)

Elementlerin Analizi: C=52,77(52,49);H=8,93(9,12);N=9,00(8,74)

Ara Ürün 45: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino-bütil]-4-etoksi-1-(naftalen-1-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 45, Ara Ürün 21 ve 1-naftaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,29 (d, 1 H), 7,9/7,85 (2d, 2 H), 7,6-7,4 (m, 4 H), 3,95 (AB, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,2-2,8 (m, 4 H), 2,4/2 (2m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,4/1,3 (2s, 27 H), 1,22 (t, 3 H), 1,05/0,75 (2m, 2 H), 0,5/0,2 (2m, 2 H)

ÖRNEK 55: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-(naftalen-1-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 55, Ara Ürün 45'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (m, 3 H), 7,6-7,3 (m, 4 H), 4,55 (s, 2 H), 3,55/3,28 (2m, 2 H), 3,4/3,15 (2dd, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2/1,6 (2m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,5-1,25 (m, 3 H), 1/0,9 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1778 (391,1786)

Elementlerin Analizi: C=61,34(61,53);H=6,58(6,97);N=7,01(7,18)

Ara Ürün 46: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-(sikloheksilmetil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 46, Ara Ürün 21 ve sikloheksanaldan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 4 (m, 2 H), 3,5 (t, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,48/2,25 (2m, 2 H), 2,15 (dd, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 1,68 (m, 1 H), 1,65/1,4/0,8 (3m, 10 H), 1,45 (m, 3 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,2 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1 (m, 1 H)

ÖRNEK 56: 3-(4-aminobütil)-1-(sikloheksilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 56, Ara Ürün 46'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7/3,25 (2m, 2 H), 3,55/3,15 (2dd, 2 H), 3,1-2,9 (t+2dd, 4 H),
2,25 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85-1,55 (m, 9 H), 1,52/1,41 (2m, 2 H), 1,3/1,1 (m, 4 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 347,2095 (347,2099)

Elementlerin Analizi: C=55,29(55,48);H=9,08(9,02);N=7,95(8,09)

Ara Ürün 47: Tert-bütil 3-{4-bis[tert-bütoksikarbonil]amino}bütil}-4-etoksi-1-(naftalen-2-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 47, Ara Ürün 21 ve 2-naftaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (m, 3 H), 7,8 (s, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,8 (d, 1 H), 3,6 (m, 3 H), 3,35/3,2 (2m, 2 H), 3,1-2,75 (2m, 2 H), 2,4 (m, 1 H), 2,05-1,8 (m, 3 H), 1,4-0,7 (m, 4 H), 1,38 (3s, 27 H), 1,22 (t, 3 H)

ÖRNEK 57: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-(naftalen-2-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 57, Ara Ürün 47'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95-7,9 (m, 4 H), 7,6-7,5 (m, 3 H), 4,5;4,3 (d, 2*1H H), 3,65 (m, 1 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3,15 (m, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,9-1,7 (m, 2 H),
1,55-1,4 (m, 3 H), 1,15-0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1778 (391,1786)

Elementlerin Analizi: C=61,31(61,53);H=6,56(6,97);N=7,15(7,18)

Ara Ürün 48: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(4-klorofenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 48, Ara Ürün 21 ve 4-klorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,4 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,22 (2t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

ÖRNEK 58: 3-(4-aminobütil)-1-[(4-klorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 58, Ara Ürün 48'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5/7,45 (2d, 4 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,33 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1242 (375,1240)

Elementlerin Analizi: C=50,89(51,27);H=6,01(6,45);N=7,44(7,47)

Ara Ürün 49: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-flüorofenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 49, Ara Ürün 21 ve 4-flüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,35 (m, 2 H), 7,15 (t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,65-3,3 (m, 4 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,9/0,8 (2m, 2 H)

ÖRNEK 59: 3-(4-aminobütıl)-1-[(4-flüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 59, Ara Ürün 49'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 10 ¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,5 (dd, 2 H), 7,2 (t, 2 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,31 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 359,1532 (359,1535)

Elementlerin Analizi: C=53,65(53,63);H=6,20(6,75);N=7,83(7,82)

- 15 Ara Ürün 50: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-(furan-2-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 50, Ara Ürün 21 ve 2-furaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,62/3,52 (AB, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 3/2,65 (m, 2 H), 2,96/2,52 (m, 2 H), 2,7-1,8 (m, 4 H), 1,5/1,46 (m, 30 H), 1,3 (t, 3 H), 1,01 (m, 1 H)

³¹P RNLN: (400 MHz, CDCl3) δ ppm 46,14

ÖRNEK 60: 3-(4-aminobütıl)-1-(furan-2-ilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 60, Ara Ürün 50'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,6 (si, 1 H), 6,7 (tf, 1 H), 6,5 (tf, 1 H), 4,45/4,32 (2d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,52/3,12 (2*m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2*m, 2 H), 1,95/1,5 (2*m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,32/1,2 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 331,1422 (331,1422)

- 30 Elementlerin Analizi: C=50,48(50,91);H=6,48(7,02);N=8,37(8,48)

Ara Ürün 51: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(4-(triflüorometil)fenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 51, Ara Ürün 21 ve 4-triflüorometilbenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,71 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,72/3,51 (2*d, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 1,98 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

ÖRNEK 61: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[4-(triflüorometil)fenil]metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 61, Ara Ürün 51'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 4,5/4,3 (AB, 2 H), 3,7/3,45 (m, 2 H), 3,39/3,11 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,49 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -62,5

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 24

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 409,1510 (409,1504)

10 Elementlerin Analizi: C=49,86(50,00);H=5,32(5,92);N=6,83(6,86)

Ara Ürün 52: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(4-metoksi fenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 52, Ara Ürün 21 ve 4-metoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

15 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,2 (d, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,6/3,32 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (s+m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

ÖRNEK 62: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(4-metoksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

20 Örnek 62, Ara Ürün 52'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,41 (d, 2 H), 7,02 (d, 2 H), 4,25'te merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,45/3,08 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 371,1712 (371,1730)

25 Elementlerin Analizi: C=54,93(55,13);H=7,41(7,35);N=7,56(7,56)

Ara Ürün 53: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-(tiyofen-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 53, Ara Ürün 21 ve 3-tiyofenaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,49 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,6/3,49 (AB, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3/2,8 (m, 2 H), 2,8/2,45 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m, 29 H), 1,2 (t, 3 H), 0,95/0,85 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 47/45

ÖRNEK 63: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(tiyofen-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 63, Ara Ürün 53'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,71/3,32 (m, 2 H), 3,48/3,06 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,25/1,77 (m, 2 H), 1,93/1,46 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 347,1182 (347,1189)

Elementlerin Analizi: C=48,14(48,55);H=6,55(6,69);N=7,87(8,09);S=8,65(9,26)

Ara Ürün 54: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 54, Ara Ürün 21 ve 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 8,8 (s, 1 H), 6,8 (df, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,49/3,31 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1/0,85 (2m, 2 H)

ÖRNEK 64: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 64, Ara Ürün 54'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,09 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 4,3/4,13 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45/3,07 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2*m, 2 H), 1,92/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,48 (2*m, 2 H), 1,23/1,11 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 387,1665 (387,1685)

Elementlerin Analizi: C=53,10(52,85);H=7,01(7,04);N=7,30(7,25)

Ara Ürün 55: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(2-karboksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 55, Ara Ürün 21 ve metil 2-formilbenzoattan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,65 (d, 1 H), 7,5 (t, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 4,05/3,4 (2d, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 3 H), 3,3/3,2 (2m, 2 H), 3-2,35 (m, 4 H), 2 (m, 1 H), 1,8-1,6 (m, 3 H), 1,4/1,3 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,5/0,35 (2m, 2 H)

ÖRNEK 65: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-karboksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 65, Ara Ürün 55'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1504 (385,1523)

Elementlerin Analizi: C=53,42(53,12);H=6,25(6,56);N=7,40(7,29)

Ara Ürün 56: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-1-[(3-kloro-4-hidroksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 56, Ara Ürün 21 ve 3-kloro-4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,05 (m, 1 H), 7,22 (df, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5/3,31 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,1-0,8 (2m, 2 H)

ÖRNEK 66: 3-(4-aminobütül)-1-[(3-kloro-4-hidroksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 66, Ara Ürün 56'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (df, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 4,27/4,07 (2*d, 2 H), 3,62/3,22 (2*m, 2 H), 3,39/3 (2*m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,18/1,7 (2*m, 2 H), 1,85/1,52 (2*m, 2 H), 1,52/1,4 (2*m, 2 H), 1,18/1,05 (2*m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 391,1189 (391,1189)
15 Elementlerin Analizi: C=49,09(49,17);H=6,02(6,19);N=7,18(7,17)

Ara Ürün 57: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[4-hidroksi-3-(triflüorometoksi)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 57, Ara Ürün 21 ve 4-hidroksi-3-(triflüorometil)benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10,1 (m, 1 H), 7,15 (df, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5/3,4 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,1-0,8 (2m, 2 H)

ÖRNEK 67: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-3-(triflüorometoksi)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 67, Ara Ürün 57'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,44 (df, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,38/4,13 (2*d, 2 H), 3,7/3,31 (2*dd, 2 H), 3,44/3,07 (2*dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,78 (2*m, 2 H), 1,94/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,46 (2*m, 2 H), 1,21/1,1 (2*m, 2 H)
¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -58,3
30 ³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 26
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 441,1403 (441,1402)
Elementlerin Analizi: C=46,46(46,37);H=4,98(5,49);N=6,42(6,36)

Ara Ürün 58: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 58, Ara Ürün 21 ve 3,5-dimetil-4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,09 (s, 1 H), 6,8 (s, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,21 (2d, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2,15 (s, 6 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95-0,82 (2m, 2 H)

ÖRNEK 68: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 68 Ara, Ürün 58'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,1 (s, 2 H), 4,25-4,1 (d, 2 H), 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,2 (s, 6 H), 2,2/1,75 (m, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1889 (385,1892)

Elementlerin Analizi: C=55,50(56,24);H=7,07(7,60);N=7,16(7,29)

Ara Ürün 59: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 59, Ara Ürün 21 ve 4-formilpiridinden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,5 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,65/3,52 (2x2d, 2 H), 3,45 (2m, 2 H), 2,95-2,3 (m, 4 H), 1,98 (m, 4 H), 1,5-1,35 (m+s, 29 H), 1,22 (2t, 3 H), 1,05 (m, 2 H)

ÖRNEK 69: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 69, Ara Ürün 59'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,5 (d, 2 H), 8,05 (m, 3 H), 7,3 (d, 2 H), 3,55 (AB, 2 H), 3,05/2,3 (2m, 2 H), 2,7 (m, 3 H), 2,5 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65-1,15 (m, 7 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1577 (342,1582)

Elementlerin Analizi: C=52,56(52,78);H=6,70(7,09);N=12,22(12,31)

Ara Ürün 60: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-(piridin-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 60, Ara Ürün 21 ve 3-formilpiridinden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,5 (d+s, 2 H), 7,7 (2dd, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,65/3,52 (2x2d, 2 H), 3,45 (2m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m+s, 30 H), 1,22 (2t, 3 H), 0,82 (m, 1H)

ÖRNEK 70: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(piridin-3-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 70, Ara Ürün 60'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (s+d, 2 H), 8 (dd, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 4,4 (AB, 2 H), 3,7 (m, 1 H), 3,4 (m, 2 H), 3,18 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (2m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,21/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1568 (342,1582)

Elementlerin Analizi: C=52,32(52,78);H=6,66(7,09);N=12,32(12,31)

Ara Ürün 61: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 61, Ara Ürün 21 ve 2-formilpiridinden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,5 (df, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,42/7,25 (2dd, 2 H), 4,1-3,9 (2m, 2 H), 3,71/3,6 (2AB, 2 H), 3,5-3,35 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2,0-2,9 (m, 4 H), 1,45/1,35 (3s, 27 H), 1,4/1-0,8 (3m, 4 H), 1,22 (2t, 3 H)

ÖRNEK 71: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 71, Ara Ürün 61'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (dd, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 4,41'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,75/3,4 (2m, 2 H), 3,55/3,3 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3/1,78 (2m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,3/1,2 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 342,1592 (342,1582)

Elementlerin Analizi: C=52,72(52,78);H=6,92(7,09);N=12,25(12,31)

Ara Ürün 63: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-(2-sikloheksiletıl)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 63, Ara Ürün 21 ve 2-sikloheksilasetaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 3,98 (m, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,5-2,2 (m, 4 H), 2-0,8 (m, 19 H), 1,9 (m, 2 H), 1,45/1,4 (2s, 27 H), 1,2 (t, 3 H)

ÖRNEK 73: 3-(4-aminobütil)-1-(2-sikloheksiletıl)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 73, Ara Ürün 63'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,7-3,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,15 (m, 3 H), 3 (t, 2 H), 2,22/1,8 (2m, 2 H), 2 (m, 1 H), 1,7-0,85 (m, 17 H), 1,65 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 361,2257 (361,2256)

Elementlerin Analizi: C=56,25(56,65);H=8,92(9,23);N=7,49(7,77)

Ara Ürün 64: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 64, Ara Ürün 21 ve 4-fenilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,69 (2d, 4H), 7,5-7,3 (m, 5 H), 4 (m, 2H), 3,7/3,45 (2d, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,05-2,3 (m, 4H), 2,05-1,65 (m, 4H), 1,4 (m+2s, 29H), 1,22 (2t, 3H), 1-0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 74: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 74, Ara Ürün 64'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 10 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,5 (t, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 4,45/4,28 (2d, 2 H), 3,75/3,35 (2m, 2 H), 3,5/3,15 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1932 (417,1943)

Elementlerin Analizi: C=63,25(63,45);H=6,64(7,02);N=6,55(6,73)

- 15 Ara Ürün 65: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(3-fenoksifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 65, Ara Ürün 21 ve 3-fenoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,38 (2t, 3 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,95 (si, 1 H), 6,9 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,6/3,45 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

ÖRNEK 75: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenoksifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 75, Ara Ürün 65'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5-7,3 (2t, 3 H), 7,2-6,95 (m, 6 H), 4,2'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,65/3,25 (2m, 2 H), 3,4/3 (2dd, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,19/1,7 (2m, 2 H), 1,88/1,4 (2m, 2 H), 1,52 (m, 2 H), 1,2-1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1891 (433,1892)

Elementlerin Analizi: C=60,90(61,10);H=6,58(6,76);N=6,34(6,48)

- 30 Ara Ürün 66: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-(3-fenilpropil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 66, Ara Ürün 21 ve 3-fenilpropanaldan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,15 (d+t, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,9-2,2 (m, 4 H), 2,59 (t, 2 H), 2,35 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 7 H), 1,5 (m, 1 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,25/1 (2m, 2 H), 1,2 (2t, 3 H)

ÖRNEK 76: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(3-fenilpropil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 76, Ara Ürün 66'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (t, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 3,62/3,28 (2m, 2 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,11 (m, 3 H), 3 (td, 2 H), 2,7 (t, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,38/1,22 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 369,195 (369,1943)

Elementlerin Analizi: C=58,46(58,68);H=7,45(7,93);N=7,54(7,60)

Ara Ürün 68: Tert-bütil 3-14-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenoksifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 68, Ara Ürün 21 ve 4-fenoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,4 (t, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,12 (t, 1 H), 6,98 (2d, 4 H), 3,99 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2d, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 3-2,25 (m, 4 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

ÖRNEK 78: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-fenoksifenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 78, Ara Ürün 68'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,44 (d, 2 H), 7,41 (t, 2 H), 7,21 (t, 1 H), 7,08 (d, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 4,38/4,21 (2d, 1+1 H), 3,7/3,31 (m+m, 1+1 H), 3,5/3,1 (2d, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,23/1,77 (m+m, 1+1 H), 1,93/1,48 (m+m, 1+1 H), 1,6 (beşli, 2 H), 1,24/1,13 (m+m, 1+1 H)

¹³C NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 177,6, 158,2, 155,7, 132,1, 130, 124,3, 124,1, 119,3, 118,7, 59,4, 51,6, 50,9, 38,8, 27, 26,6, 24,8, 20

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1884 (433,1892)

Elementlerin Analizi: C=60,77(61,10);H=6,27(6,76);N=6,42(6,48)

ÖRNEK 79: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(2-fenilmetoksietil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 79, Ara Ürün 21 ve benziloksiasetaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (m, 5 H), 4,63 (d, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 3,82 (t, 2 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 2,92 (t, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,61 (beşli, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 1,21 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,6

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1883 (385,1892)

ÖRNEK 80: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-(2-hidroksietil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 80, Örnek 79'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem E'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 3,9 (m, 2 H), 3,72 (dd, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,29 (t, 2 H), 3,25 (dd, 1 H), 2,99 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,67 (beşli, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,29 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 295,1424 (295,1422)

Elementlerin Analizi: C=44,08(44,90);H=7,66(7,88);N=9,23(9,52)

Ara Ürün 69: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(3-klorofenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 69, Ara Ürün 21 ve 3-klorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,4-7,2 (m, 4 H), 3,99 (m, 2 H), 3,62/3,43 (AB, 1+1 H), 3,38 (m, 2 H), 2,92/2,36 (m)+(m, 1+1 H), 2,73/2,47 (m)+(m, 1+1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 1,37/1,33 (2*(s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,81 (m, 2 H)

¹³C NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 127-130, 152,3, 60,9, 60,6, 54,9, 51,6, 45,6, 28,9, 28,9, 27,6, 24,7, 20,6, 133,2, 81,8/81,1

ÖRNEK 81: 3-(4-aminobütil)-1-[(3-klorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 81, Ara Ürün 69'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52-7,35 (m, 4 H), 4,32'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,5/3,12 (2dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,48 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1256 (375,1240)

Elementlerin Analizi: C=51,26(51,27);H=6,32(6,45);N=7,43(7,47)

Ara Ürün 70: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(3-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 70, Ara Ürün 21 ve 3-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 6,7-6,55 (m, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 3,52/3,4 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,4 (2s, 27 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95/0,82 (2m, 2 H)

ÖRNEK 82: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(3-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 82, Ara Ürün 70'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (t, 1 H), 7-6,9 (m, 3 H), 4,18'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,45/3,1 (2dd, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,92/1,48 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1573 (357,1579)
- 5 Elementlerin Analizi: C=53,22(53,93);H=6,98(7,07);N=7,72(7,86)
- Ara Ürün 71: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[(4-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 71, Ara Ürün 21 ve 4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 10 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,7 (d, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,3 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 0,95/0,82 (2m, 2 H)
- ÖRNEK 83: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 15 Örnek 83, Ara Ürün 71'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (d, 2 H), 6,95 (d, 2 H), 4,25'te merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,48/3,05 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,21/1,75 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1572 (357,1579)
- 20 Elementlerin Analizi: C=53,24(53,93);H=6,89(7,07);N=7,57(7,86)
- Ara Ürün 72: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-1-(furan-3-ilmetil)-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 72, Ara Ürün 21 ve 3-furaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 25 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,61/7,55 (2sl, 2 H), 6,39 (si, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,49/3,33 (2d, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,4 (2s+m, 29 H), 1,2 (2t, 3 H), 1,05/0,9 (2m, 2 H)
- ÖRNEK 84: 3-(4-aminobütül)-1-(furan-3-ilmetil)-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 30 Örnek 84, Ara Ürün 72'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71 (si, 1 H), 7,59 (si, 1 H), 6,58 (si, 1 H), 4,22'de merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,55/3,08 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,8 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,31/1,18 (2m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 331,1431 (331,1422)
- 35 Elementlerin Analizi: C=50,45(50,91);H=6,72(7,02);N=8,39(8,48)

Ara Ürün 73: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(2-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 73, Ara Ürün 21 ve 2-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 7,1 (d+t, 2 H), 6,78 (d+t, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,62/3,52 (2d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3-2,3 (m, 4 H), 2-1,8 (m, 4 H), 1,42/1,38 (m+2s, 29 H), 1,21 (2t, 3 H), 0,98/0,85 (2m, 2 H)

ÖRNEK 85: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 85, Ara Ürün 73'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,39 (t, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 6,95 (d+t, 2 H), 4,28 (AB, 2 H), 3,65/3,28 (2m, 2 H), 3,52/3,2 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2/1,72 (2m, 2 H), 1,98/1,5 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,3/1,18 (2m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1591 (357,1579)
- 15 Elementlerin Analizi: C=53,22(53,93);H=6,97(7,07);N=7,71(7,86)

Ara Ürün 74: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(4-hidroksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 74, Ara Ürün 21 ve 2-(4-hidroksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,3 (td, 2 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 3,93 (dörtlü, 2 H), 3,54/3,36 (d, 2 H), 3,28 (t, 2 H), 2,85-2,15 (m, 2 H), 2,85-2,15 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,47-1,3 (s, 27 H), 1,47-1,3 (s, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)
³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 45,3

- 25 ÖRNEK 86: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(4-hidroksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 86, Ara Ürün 74'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,55-7,45 (2td, 2 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7 (d, 2 H), 4,36 (dd, 2 H), 3,35/3,1 (2m, 2 H), 3,2/2,85 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,05/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-0,95 (m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1893 (433,1892)
Elementlerin Analizi: C=61,11(61,10);H=6,10(6,76);N=6,68(6,48)

Ara Ürün 75: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 35 Ara Ürün 75, Ara Ürün 21 ve 3-fenil-1H-pirazol-4-karboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 13-12,5 (m, 1 H), 7,9-7,3 (m, 6 H), 4,05-3,9 (m, 2 H), 3,45 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 6 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,7 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 691,3829 (691,3835)

5 ÖRNEK 87: 3-(4-aminobütöl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

ÖRNEK 87, Ara Ürün 75'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95 (si, 1 H), 7,6-7,5 (m, 5 H), 4,45 (dd, 2 H), 3,55/3,15 (2m, 2 H), 3,05/2,7 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,7 (m, 2 H), 1,8/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,95/0,7 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1865 (407,1848)

Elementlerin Analizi: C=55,99(56,15);H=6,40(6,70);N=13,79(13,79)

Ara Ürün 76: Tert-bütöl 3-{4-[bis(tert-bütöksikarbonil)amino]bütöl}-4-etoksi-1-[[2-(4-metöksi fenil) fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

15 Ara Ürün 76, Ara Ürün 21 ve 2-(4-metöksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,54/3,37 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,74/2,22 (m, 2 H), 2,74/2,33 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

20 ÖRNEK 88: 3-(4-aminobütöl)-4-hidroksi-1-[[2-(4-metöksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 88, Ara Ürün 76'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,1 (d, 2 H), 4,44/4,29 (2*d, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,19/2,94 (m, 2 H), 3,19/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,08/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2046 (447,2048)

Elementlerin Analizi: C=62,04(61,87);H=6,38(7,00);N=6,05(6,27)

Ara Ürün 77: Tert-bütöl 3-{4-[bis(tert-bütöksikarbonil)amino]bütöl}-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 77, Ara Ürün 21 ve 4-fenil-1H-pirazol-3-karboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 13-12,5 (m, 1 H), 8 (m, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,35 (t, 2 H), 7,2 (t, 1 H), 4,1-3,9 (m, 2 H), 3,8-3,35 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,15-2,3 (m, 4 H), 2,1-1,9 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4-1,2 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 89: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-fenil-1H-pirazol-3-il)metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 89, Ara Ürün 77'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (s, 1 H), 7,55-7,35 (m, 5 H), 4,65-4,4 (dd, 2 H), 3,55/3,15 (2m, 2 H), 3,15/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,65 (2m, 2 H), 1,8/1,25 (m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,95/0,75 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1844 (407,1848)

Elementlerin Analizi: C=56,58(56,15);H=6,24(6,70);N=13,79(13,79)

Ara Ürün 78: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(5-fenil-1,3-oksazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 78, Ara Ürün 21 ve 5-fenil-1,3-oksazol-4-karboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,68 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,05/2,5 (2m, 2 H), 2,95/2,65 (2m, 2 H), 2,05-1,7 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

ÖRNEK 90: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(5-fenil-1,3-oksazol-4-il)metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 90, Ara Ürün 78'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,6-7,5 (m, 3 H), 4,55 (dd, 2 H), 3,65/3,3 (2m, 2 H), 3,4/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,71 (2m, 2 H), 1,9/1,35 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,05/0,95 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1689 (408,1688)

Elementlerin Analizi: C=55,52(56,02);H=6,16(6,43);N=10,20(10,31)

Ara Ürün 79: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(1,2-oksazol-5-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 79, Ara Ürün 21 ve 218'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 8,6 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,55-7,4 (m, 3 H), 6,75 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,85/3,5 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,95/2,4 (2m, 2 H), 2,8/2,55 (2m, 2 H), 2,1-1,6 (2m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,22 (t, 3 H), 0,9-0,5 (m, 2 H)

ÖRNEK 91: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(1,2-oksazol-5-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 91, Ara Ürün 79'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,65-7,55 (m, 3 H), 6,85 (d, 1 H), 4,7/4,4 (dd, 2 H), 3,85/3,2 (2m, 2 H), 3,5/3,2 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1685 (408,1688)

Elementlerin Analizi: C=55,14(56,02);H=5,95(6,43);N=10,14(10,31)

Ara Ürün 80: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-pirazol-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 5 Ara Ürün 80, Ara Ürün 21 ve 2-(1H-pirazol-1-il)-benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 8,04 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,55-7,35 (m, 4 H), 6,5 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,65/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,6 (2m, 2 H), 2,4-2,15 (2m, 2 H), 2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,19 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

- 10 ÖRNEK 92: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-pirazol-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 92, Ara Ürün 80'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,7-7,45 (m, 4 H), 6,6 (t, 1 H), 4,25 (dd, 2 H), 3,5/3,1 (2dd, 2 H), 3,35/3,15 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3/1,8 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3/1,1 (2m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1869 (407,1848)

Elementlerin Analizi: C=56,00(56,15);H=6,16(6,70);N=13,77(13,79)

Ara Ürün 81: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[2-flüoro-6-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 81, Ara Ürün 21 ve 2-flüoro-6-(4-metoksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,4 (d, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,7/2,38 (dd, 2 H), 2,65/2,25 (2*m, 2 H), 2-1,6 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,34 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,63/0,5 (2*m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 93: 3-(4-aminobütül)-1-[[2-flüoro-6-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 93, Ara Ürün 81'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,54 (m, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 4,42 (dd, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,46/3,09 (m, 2 H), 3,2/2,9 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,11/1,67 (m, 2 H), 1,87/1,37 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1955 (465,1954)

Elementlerin Analizi: C=59,31(59,48);H=5,75(6,51);N=6,10(6,03)

Ara Ürün 82: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(1-metilpirazol-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 82, Ara Ürün 21 ve 235'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,4-7,35 (m, 2 H), 7,3-7,2 (m, 2 H), 4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,61/3,4 (dd, 2 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,9/2,35 (2m, 2 H), 2,8/2,45 (2dd, 2 H), 2,05-1,9 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 94: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(1-metilpirazol-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 94, Ara Ürün 82'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55-7,35 (m, 4 H), 4,4 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6-3,1 (m, 3 H), 3-2,8 (m, 3 H), 2,05/1,7 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 421,2016 (421,2004)
Elementlerin Analizi: C=56,61(57,13);H=6,36(6,95);N=13,08(13,33)

Ara Ürün 83: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 83, Ara Ürün 21 ve 236'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,86 (s, 2 H), 7,5-7,3 (m, 4 H), 3,93 (m, 2 H), 3,46 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,78-2,6 (2m, 2 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,6 (m, 2 H)

ÖRNEK 95: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 95, Ara Ürün 83'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 7,68-7,59 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 4,38 (dd, 2 H), 3,52/3,15 (2m, 2 H), 3,25/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 419,1856 (419,1848)
Elementlerin Analizi: C=57,94(57,41);H=6,37(6,50);N=13,40(13,39)

Ara Ürün 84: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 84, Ara Ürün 21 ve 280'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 35

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,56 (dd, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,47 (td, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 6,25 (d, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,45-3,25 (m, 4 H), 2,8/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2dd, 2 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

5 ÖRNEK 96: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 96, Ara Ürün 84'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,4 (m, 4 H), 7,63 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,2 (dd, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,55-3,05 (m, 4 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 421,2019 (421,2004)

Elementlerin Analizi: C=57,47(57,13);H=6,44(6,95);N=13,24(13,33)

Ara Ürün 85: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2-klorofenil) fenil] metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

15 Ara Ürün 85, Ara Ürün 21 ve 214'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,56 (m, 1 H), 7,56/7,49 (d, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5-3,15 (m, 2 H), 3,5-3,15 (m, 2 H), 2,68/2,1 (m, 2 H), 2,68/2,31 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H), 1,39 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (2*t, 3 H), 0,73 (m, 2 H)

ÖRNEK 97: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 97, Ara Ürün 85'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,25 (m, 4 H), 7,7-7,25 (m, 4 H), 4,45-3,9 (m, 2 H), 3,75-3 (m, 2 H), 3,45-2,75 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,69 (m, 2 H), 1,87/1,38 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1545 (451,1553)

Elementlerin Analizi: C=58,81(58,60);H=6,24(6,26);N=6,36(6,21)

Ara Ürün 86: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(2-imidazol-1-il fenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 86, Ara Ürün 21 ve 2-imidazol-1-ilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,81 (t, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,5-7,42 (2m, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 4,05-4 (m, 2 H), 3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9/2,4 (2m, 2 H), 2,68/2,6 (2dd, 2 H), 1,9-1,6 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 1-0,65 (2m, 2 H)

ÖRNEK 98: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-imidazol-1-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 98, Ara Ürün 86'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,9 (si, 1H), 7,7-7,45 (m, 4H), 7,36 (si, 1H), 7,25 (si, 1H), 4,25 (dd, 2H), 3,5-3 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,1/1,7 (2m, 2H), 1,85/1,4 (2m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,15 (m, 2H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1852 (407,1848)

Elementlerin Analizi: C=56,41(56,15);H=5,89(6,70);N=13,55(13,79)

Ara Ürün 87: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-piperazin-1-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

10 Ara Ürün 87, Ara Ürün 21 ve 1-Boc-4(2-formilfenil)piperazinden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,35 (dd, 1 H), 7,24 (td, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,07 (td, 1 H), 4,1-4 (m, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 3,3 (m, 2 H), 2,9-2,5 (m, 8 H), 1,9 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,4 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,35 (m, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

15 ÖRNEK 99: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-piperazin-1-ilfenil)metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 99, Ara Ürün 87'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,25 (m, 4 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,75-3,05 (m, 12 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3/1,15 (2m, 2 H)

20 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 425,2317 (425,231768)

Elementlerin Analizi: C=47,64(47,53);H=6,01(6,78);N=11,07(11,09);Br=15,70(15,81)

Ara Ürün 88: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-il)fenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

25 Ara Ürün 88, Ara Ürün 21 ve 2-(2-oksooksazolidin-3-il)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5-7,3 (m, 4 H), 4,5 (t, 2 H), 4,15-4 (m, 2 H), 4-3,85 (2m, 2 H), 3,5 (dd, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9-2,5 (m, 4 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,42 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

30 ÖRNEK 100: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-(2-okso-1,3-oksazolidin-3-il)fenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 100, Ara Ürün 88'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71-7,42 (m, 4 H), 4,64 (t, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,12/4,03 (m, 2 H), 3,65/3,38 (dd, 2 H), 3,46/3,16 (dd, 2 H), 2,94 (t, 2 H), 2,24/1,76 (m, 2 H), 1,93/1,47 (m, 2 H), 1,6 (t, 2 H), 1,26/1,12 (m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 426,1782 (426,1793)

Elementlerin Analizi: C=53,51(53,64);H=6,34(6,63);N=9,71(9,88)

Ara Ürün 89: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(3-metilimidazol-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 89, Ara Ürün 21 ve 3-(metilimidazol-4-il)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,7 (s, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,4/7,35 (2t, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,1-4 (m, 2 H), 3,45-3,25 (m, 2 H), 3,4 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 2,95/2,4 (2m, 2 H), 2,85-2,6 (2m, 2 H), 1,95-1,8 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 0,9-0,7 (2m, 2 H)

ÖRNEK 101: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(3-metilimidazol-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 101, Ara Ürün 89'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,8 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 4,24 (dl, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,36/3,02 (dd, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,15/1,73 (m, 2 H), 1,9/1,44 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,15 (dl, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 421,1999 (421,2004)

Elementlerin Analizi: C=58,05(57,13);H=6,09(6,95);N=13,62(13,33)

Ara Ürün 90: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(1-metilimidazol-2-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 90, Ara Ürün 21 ve 223'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,45/7,35 (2t, 2 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,5 (dd, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 2,95/2,35 (2m, 2 H), 2,7-2,4 (2m, 2 H), 1,85-1,75 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 102: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(1-metilimidazol-2-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 102, Ara Ürün 90'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,7-7,5 (m, 4 H), 7,23 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 4,17 (dd, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,46/3,26 (2m, 2 H), 3,37/3,09 (dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,11/1,83 (2m, 2 H), 1,94/1,4 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 421,2013 (421,2004)

Elementlerin Analizi: C=57,28(57,13);H=7,10(6,95);N=13,21(13,33)

Ara Ürün 91: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 35 Ara Ürün 91, Ara Ürün 21 ve 221'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,48 (dd, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,16 (td, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,66/2,51/2,41 (3m, 4 H), 1,91-1,66 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,22 (t, 3 H), 0,88/0,76 (2m, 2 H)

5 ÖRNEK 103: 3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 103, Ara Ürün 91'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,24 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 4,36 (AB, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,37/3,14 (2m, 2 H), 3,14/2,85 (2m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,09/1,66 (2m, 2 H), 1,88/1,38 (2m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1965 (465,1954)

Elementlerin Analizi: C=59,91(59,48);H=6,23(6,51);N=6,25(6,03)

ÖRNEK 104: 3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-hidroksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

15 Örnek 104, Ara Ürün 91'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,25 (td, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 4,39 (AB, 2 H), 3,4/3,13 (2m, 2 H), 3,18/2,88 (2m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 2,12/1,68 (2m, 2 H), 1,89/1,38 (2m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,12 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1816 (451,1798)

20 Elementlerin Analizi: C=58,99(58,66);H=6,33(6,27);N=6,27(6,22)

Ara Ürün 92: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-fenil tiyofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 92, Ara Ürün 21 ve 224'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,55-7,34 (m, 5 H), 7,55-7,34 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 3,51 (dd, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,88-2,52 (m, 4 H), 1,91 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,23 (t, 3 H), 0,89 (m, 2 H)

ÖRNEK 105: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-feniltiyofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

30 Örnek 105, Ara Ürün 92'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,4 (m, 5 H), 7,2 (d, 1 H), 4,4-4,25 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,2-3,1 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1511 (423,1507)

35 Elementlerin Analizi: C=56,99(56,86);H=6,31(6,44);N=6,79(6,63);S=7,29(7,59)

Ara Ürün 93: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(4-feniltiyofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 93, Ara Ürün 21 ve 252'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,53 (d, 2 H), 7,5/7,47 (2d, 2 H), 7,41 (t, 2 H), 7,33 (t, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 3,47 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,92-2,4 (m, 4 H), 1,94-1,6 (m, 4 H), 1,43/1,41 (2s, 18 H), 1,34 (2s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,22 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

ÖRNEK 106: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-feniltiyofen-3-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 106, Ara Ürün 93'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,45 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 4,4-4,3 (2*d, 2 H), 3,45/3,15 (m, 2 H), 3,15/2,75 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7-1,5 (m, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1503 (423,1507)

- 15 Elementlerin Analizi: C=57,35(56,86);H=6,30(6,44);N=6,53(6,63);S=7,56(7,59)

Ara Ürün 94: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-(tiyofen-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 94, Ara Ürün 21 ve 2-formiltiyofenden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,43 (m, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,77 (AB, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 2,85/2,55 (2m, 2 H), 2,85/2,66 (2m, 2 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,43 (s, 18 H), 1,41 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,24 (t, 3 H), 1,01 (m, 2 H)

ÖRNEK 107: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-(tiyofen-2-ilmetil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 107, Ara Ürün 94'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dl, 1 H), 7,25 (dl, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 4,6/4,5 (d, 2 H), 3,75/3,3 (m, 2 H), 3,6/3,12 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,5 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 347,1205 (347,1194)

- 30 Elementlerin Analizi: C=48,94(48,55);H=5,79(6,69);N=7,90(8,09);S=9,22(9,26)

Ara Ürün 95: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 95, Ara Ürün 21 ve 225'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 4,45 (m, 3 H), 4,05 (dörtlü, 2 H), 3,45/3,35 (d, 2 H), 3,4/2,5 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,7/2,5 (m, 2 H), 1,8-1,55 (m, 4 H), 1,45-1,35 (m, 2 H), 1,4/1,3 (s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65-0,3 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 708,3453 (708,3447)

- 5 ÖRNEK 108: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]metil]-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 108, Ara Ürün 95'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (m, 2 H), 7,85 (m, 4 H), 4,6 (d, 1 H), 4,2 (d, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 1,55 (m, 3 H), 1,2 (m, 1 H), 1,0 (m, 1 H)

10

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 424,1443 (424,1459)

Elementlerin Analizi: C=54,17(53,89);H=5,57(6,19);N=9,91(9,92);S=7,38(7,57)

Ara Ürün 96: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(2-naftalen-1-il fenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 15 Ara Ürün 96, Ara Ürün 21 ve 228'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8-7,15 (m, 11 H), 4,05-3,8 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,3-3 (dd, 2 H), 2,7-2,1 (m, 4 H), 2-1,5 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 1-0,5 (m, 2 H)

- 20 ÖRNEK 109: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-aza fosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 109, Ara Ürün 96'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7,75-7,3 (m, 9 H), 4,3/4,05 (2*d, 1 H), 3,95/3,8 (2*d, 1 H), 3,55-2,8 (m, 5 H), 2,65 (m, 1 H), 2,2-1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7-1,4 (m, 3 H), 1,35-0,7 (m, 3 H)

25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 467,2109 (467,2099)

Elementlerin Analizi: C=67,08(66,94);H=6,21(6,70);N=5,75(6,00)

Ara Ürün 97: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenil tiyofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 30 Ara Ürün 97, Ara Ürün 21 ve 4-fenil-2-tiyofenkarboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,39 (t, 2 H), 7,27 (t, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 3,8 (AB, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,95/2,58 (2m, 2 H), 2,89/2,71 (2m, 2 H), 2-1,74 (m, 4 H), 1,43/1,4/1,39/1,37 (5s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,24/1,2 (2t, 3 H), 1,1/1 (2m, 2 H)

35

ÖRNEK 110: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-feniltiyofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 110, Ara Ürün 97'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 4,6/4,5 (2*d, 2 H), 3,8-3,35 (m, 3 H), 3,1 (m, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,25/1,8 (m, 2 H), 1,95/1,45 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,25-1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,151 (423,1507)

Elementlerin Analizi: C=57,05(56,86);H=6,10(6,44);N=6,67(6,63);S=7,51(7,59)

Ara Ürün 98: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(2-bromo-4-hidroksifenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 98, Ara Ürün 21 ve 2-bromo-4-metoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,3 (d, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,6-3,5 (d, 2 H), 3,4-3,3 (m, 2 H), 3-2,6 (m, 4 H), 2,9-1,5 (m, 4 H), 1,42/1,35 (s, 27 H), 1,4 (m, 2 H), 1,22 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

³¹P NMR: (300 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 47,5

ÖRNEK 111: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-bromo-4-hidroksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 111, Ara Ürün 98'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,38 (d, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,4-4,3 (2*d, 2 H), 3,8-3,7 (m, 1 H), 3,6-3,4 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,65-1,5 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,067 (435,0684)

Elementlerin Analizi: C=44,16(44,15);H=5,06(5,56);N=6,05(6,44)

Ara Ürün 99: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(4-klorofenil)piridin-3-il]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 99, Ara Ürün 21 ve 291'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 8,58 (m, 1 H), 7,9/7,89 (2dd, 1 H), 7,63/7,61 (2d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 4,04/3,94 (2m, 2 H), 3,56/3,53 (2AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,76-2,25 (m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,43/1,41 (2s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,33/1,32 (2s, 9 H), 1,23/1,18 (2t, 3 H), 0,9/0,74 (2m, 2 H)

ÖRNEK 112: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(4-klorofenil)piridin-3-il]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 112, Ara Ürün 99'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,61 (dd, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,56/7,43 (2d, 4 H), 7,55 (dd, 1 H), 4,42 (AB, 2 H), 3,45/3,1 (2m, 2 H), 3,1/2,87 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2m, 2 H), 1,82/1,33 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,03 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1508 (452,1505)
- 5 Elementlerin Analizi: C=55,90(55,82);H=6,11(6,02);N=8,95(9,30)
- Ara Ürün 100: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-1-[[4-kloro-2-(4-klorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 100, Ara Ürün 21 ve 292'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 10 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,55-7,35 (m, 6 H), 7,25 (s, 1 H), 4,15-4 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 4 H), 2,95-2,4 (m, 4 H), 1,95-1,6 (m, 6 H), 1,5-1,3 (3t, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,15-0,75 (m, 2 H)
- ÖRNEK 113: 3-(4-aminobütül)-1-[[4-kloro-2-(4-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 15 Örnek 113, Ara Ürün 100'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 4,33 (dd, 2 H), 3,41/3,1 (2m, 2 H), 3,15/2,85 (dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1172 (485,1163)
- 20 Elementlerin Analizi: C=54,57(54,44);H=5,31(5,61);N=5,84(5,77)
- Ara Ürün 101: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-(2-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat
- Ara Ürün 101, Ara Ürün 21 ve 238'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.
- 25 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,6-7 (m, 13 H), 4,15-3,9 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,3-2,9 (m, 2 H), 2,75-2,2 (m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,6-1,3 (m, 2 H), 1,45 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,2-0,7 (m, 2 H)
- ÖRNEK 114: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(2-fenilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 30 Örnek 114, Ara Ürün 101'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6-7,1 (m, 13 H), 3,8/3,6/3,55 (2*d, 2 H), 3,3/3 (2*m, 2 H), 3,15/2,6 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,6 (2*m, 2 H), 1,8/1,3 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 493,2273 (493,2256)
- 35 Elementlerin Analizi: C=68,12(68,28);H=6,31(6,75);N=5,77(5,69)

Ara Ürün 102: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-[3-(triflüorometoksi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 102, Ara Ürün 21 ve 2-[3-(triflüorometoksifenil)]benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,59 (t, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,42 (m, 3 H), 7,28 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,54/3,32 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 2 H), 3,1-2,2 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 2-1,6 (m, 2 H), 1,5-1,3 (m, 27 H), 1,3 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,9-0,5 (m, 2 H)

ÖRNEK 115: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-[3-(triflüorometoksi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 115, Ara Ürün 102'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,63 (m, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 4,41/3,2 (2*d, 2 H), 3,43/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 501,1759 (501,1766)
- 15 Elementlerin Analizi: C=54,63(55,20);H=5,24(5,64);N=5,43(5,60)

Ara Ürün 103: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 103, Ara Ürün 21 ve 257'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 22/2,7 (2*m, 2 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,47 (t, 2 H), 7,4 (t, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,2 (dt, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 4-3,7 (m, 2 H), 3,52/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,7/2,32 (2*m, 2 H), 1,95-1,72 (m, 2 H), 1,95-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,35 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,8-0,6 (m, 2 H)

ÖRNEK 116: 3-(4-aminobütıl)-1-[(4-flüoro-2-fenilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 116, Ara Ürün 103'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,34 (m, 2 H), 7,22 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,32/3,06 (2m, 2 H), 3,16/2,8 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,6 (2m, 2 H), 1,82/1,33 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)
¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -111,5
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1854 (435,1848)
- 30 Elementlerin Analizi: C=60,79(60,82);H=6,07(6,50);N=6,19(6,45)

Ara Ürün 104: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-hidroksi-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 104, Ara Ürün 21 ve 285'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,45-7,32 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,74 (df, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,46/3,27 (2*d, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,75/2,15 (2*m, 2 H), 2,68/2,28 (2*m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,41/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H)

ÖRNEK 117: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 117, Ara Ürün 104'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5-7,25 (m, 5 H), 7,3 (d, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 4,3/4,15 (2*d, 2 H), 3,3/3 (2*m, 2 H), 3,15/2,72 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,3 (2*m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1888 (433,1892)

Elementlerin Analizi: C=60,92(61,10);H=6,44(6,76);N=6,43(6,48)

Ara Ürün 105: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[2-(furan-2-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 105, Ara Ürün 21 ve 2-(2-furil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,77 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,37/7,31 (2*m, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,84/3,49 (2*d, 2 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,95/2,38 (2*m, 2 H), 2,77/2,45 (2*m, 2 H), 2,05-1,6 (m, 2 H), 2,05-1,6 (m, 2 H), 1,4/1,32 (2*s, 27 H), 1,3-1,15 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,48 (4*m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 118: 3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(furan-2-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 118, Ara Ürün 105'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,4 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 4,63/4,33 (2*d, 2 H), 3,82/3,5 (2*m, 2 H), 3,48/3,18 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,26/1,8 (2*m, 2 H), 1,9/1,48 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2*m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1729 (407,1735)

Elementlerin Analizi: C=59,18(59,11);H=6,65(6,70);N=6,86(6,89)

Ara Ürün 106: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 35 Ara Ürün 106, Ara Ürün 21 ve 2-(2-tiyenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,46-7,33 (m, 4 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,03-3,88 (m, 2 H), 3,65/3,42 (2*d, 2 H), 3,32-3,15 (m, 2 H), 3-2,7/2,4 (2*m, 2 H), 3-2,7/2,4 (2*m, 2 H), 2,05-1,75 (m, 2 H), 2,05-1,75 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,39 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,45 (m, 2 H)

5 ÖRNEK 119: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

ÖRNEK 119, Ara Ürün 106'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

10 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 4,52/4,42 (2*d, 2 H), 3,48/3,22 (2*m, 2 H), 3,3/2,98 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,13/1,68 (2*m, 2 H), 1,88/1,4 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1493 (423,1507)

Elementlerin Analizi: C=56,66(56,86);H=6,32(6,44);N=6,64(6,63);S=7,48(7,59)

15 Ara Ürün 107: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 107, Ara Ürün 21 ve 258'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,62 (d, 2 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,46-7,37 (m, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,58/3,38 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,82/2,22 (2*m, 2 H), 2,68/2,37 (2*m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,63 (m, 2 H)

¹³C NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 107, 67, 29/23

ÖRNEK 120: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

25 Örnek 120, Ara Ürün 107'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,59 (d, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 4,4/4,29 (2*d, 2 H), 3,42/3,09 (2*m, 2 H), 3,18/2,85 (2*m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,08/1,65 (2*m, 2 H), 1,82/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,32 (2*m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1891 (418,1895)

30 Elementlerin Analizi: C=59,87(60,42);H=6,51(6,76);N=9,86(10,07)

Ara Ürün 108: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 108, Ara Ürün 21 ve 2-(3-piridil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 8,58 (dd, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,81 (dt, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,55/3,35 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,71/2,2 (m, 2 H), 2,71/2,35 (m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,64 (m, 2 H)

5 ÖRNEK 121: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 121, Ara Ürün 108'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 8,58 (dd, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,86 (dt, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 4,42/4,3 (2*d, 2 H), 3,46/3,11 (m, 2 H), 3,2/2,87 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,65 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1898 (418,1895)

Elementlerin Analizi: C=60,58(60,42);H=6,51(6,76);N=10,09(10,07)

Ara Ürün 109: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-[4-(triflüorometil)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

15 Ara Ürün 109, Ara Ürün 21 ve 2-[4-(triflüorometil)fenil]benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,81 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,58/3,34 (2*d, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 2,74/2,36 (m, 2 H), 2,74/2,24 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 122: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-[4-(triflüorometil)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 122, Ara Ürün 109'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,83 (d, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,42/3,09 (m, 2 H), 3,18/2,84 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1800 (485,1817)

Elementlerin Analizi: C=56,24(57,02);H=5,26(5,83);N=5,65(5,78)

Ara Ürün 110: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[(2-sikloheksilfenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 110, Ara Ürün 21 ve 2-sikloheksilbenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,28/7,17 (2*d, 2 H), 7,22/7,1 (2*m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,5 (s, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 3-2,8/2,28 (2*m, 2 H), 3-2,8/2,5 (2*m, 2 H), 3-2,8 (m, 1 H), 2-1,78 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 6 H), 1,45-1,25 (m, 2 H), 1,45-1,25 (m, 4 H), 1,41/1,37 (2*s, 27 H), 1,21 (t, 3 H), 0,85-0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 123: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-sikloheksilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 123, Ara Ürün 1110'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52-7,4 (m, 2 H), 7,52-7,4/7,3 (2*m, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 3,6/3,4 (2*m, 2 H), 3,49/3,24 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,21/1,75 (2*m, 2 H), 1,95/1,5 (2*m, 2 H), 1,85-1,1 (m, 10 H), 1,85-1,1 (m, 4 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,2408 (423,2412)

Elementlerin Analizi: C=62,46(62,54);H=8,23(8,35);N=6,61(6,63)

- 10 Ara Ürün 111: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 111, Ara Ürün 21 ve 1H-indazol-5-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 13 (si, 1 H), 8 (s, 1 H), 7,62 (df, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,72/3,52 (2*d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,96/2,32 (2*m, 2 H), 2,83/2,47 (2*m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,39/1,33 (2*s, 27 H), 1,36 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9-0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 124: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 20 Örnek 124, Ara Ürün 111'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 4,51/4,32 (2*d, 2 H), 3,64/3,35 (2*m, 2 H), 3,48/3,11 (2*m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,25/1,77 (2*m, 2 H), 1,91/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,45 (2*m, 2 H), 1,19/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1697 (381,1691)

- 25 Elementlerin Analizi: C=53,27(53,68);H=6,55(6,62);N=14,52(14,73)

Ara Ürün 112: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 112, Ara Ürün 21 ve 259'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,44/7,32 (2*m, 4 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,6/3,4 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8/2,29 (2*m, 2 H), 2,8/2,4 (2*m, 2 H), 2-1,79 (m, 2 H), 2-1,79 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 27 H), 1,35 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H)

ÖRNEK 125: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 35

ÖRNEK 125, Ara Ürün 112'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,63-7,43 (m, 2 H), 7,63-7,43 (m, 4 H), 7,19 (dd, 1 H), 4,49/4,34 (2*d, 2 H), 3,39/3,17 (2*m, 2 H), 3,25/2,94 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2*m, 2 H), 1,87/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,39 (2*m, 2 H), 1,18/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1504 (423,1507)

Elementlerin Analizi: C=57,17(56,86);H=6,48(6,44);N=6,67(6,63);S=7,11(7,59)

Ara Ürün 113: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[2-(3-flüoro fenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

10 Ara Ürün 113, Ara Ürün 21 ve 2-(3-flüorofenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,48 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,56/3,36 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,73/2,36 (m, 2 H), 2,73/2,23 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,66 (m, 2 H)

ÖRNEK 126: 3-(4-aminobütül)-1-[[2-(3-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

ÖRNEK 126, Ara Ürün 113'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 4,44/4,31 (2*d, 2 H), 3,43/3,11 (m, 2 H), 3,21/2,86 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,11/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1841 (435,1848)

Elementlerin Analizi: C=61,58(60,82);H=5,84(6,50);N=6,51(6,45)

25 Ara Ürün 114: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(5-fenil-1,2-oksazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 114, Ara Ürün 21 ve 219'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 8,6 (s, 1 H), 7,9 (m, 2 H), 7,55 (m, 3 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3/2,35 (2m, 2 H), 2,8/2,5 (2dd, 2 H), 2 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,35 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (m, 2 H)

ÖRNEK 127: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(5-fenil-1,2-oksazol-4-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 127, Ara Ürün 114'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,66 (s, 1 H), 7,75-7,55 (m, 5 H), 4,5 (dd, 2 H), 3,6/3,28 (2m, 2 H), 3,2/2,9 (dd, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,2/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,9/0,7 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 408,1661 (408,1688)

- 5 Ara Ürün 115: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-1-[(5-bromo-2-fenilfenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 115, Ara Ürün 21 ve 5-bromo-2-fenilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 10 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,71 (df, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,45 (t, 2 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,58/3,35 (2*d, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,74/2,22 (2*m, 2 H), 2,67/2,34 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4/1,35 (2*s, 27 H), 1,17 (t, 3 H), 0,78 (m, 2 H)

ÖRNEK 128: 3-(4-aminobütül)-1-[(5-bromo-2-fenilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 128, Ara Ürün 115'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,81 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,52 (t, 2 H), 7,49 (t, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 4,4/4,28 (2*d, 2 H), 3,32/2,88 (2*m, 2 H), 3,2/3,1 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,08/1,67 (2*m, 2 H), 1,88/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,37 (2*m, 2 H), 1,17/1,08 (2*m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 495,1041 (495,1048)

- 20 Elementlerin Analizi: C=53,71(53,34);H=5,72(5,70);N=5,89(5,66)

Ara Ürün 116: Tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-[4-(triflürometoksi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 116, Ara Ürün 21 ve 286'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,65-7,33 (m, 4 H), 7,65-7,33 (m, 3 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,57/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,23 (2*m, 2 H), 2,72/2,37 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,4/1,34 (2*s, 24 H), 1,35 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 129: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-[4-(triflürometoksi)fenil]fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 30 Örnek 129, Ara Ürün 116'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,44 (s, 4 H), 7,4 (m, 1 H), 4,42/4,28 (2*d, 2 H), 3,4/3,12 (2*m, 2 H), 3,2/2,88 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (2*m, 2 H), 1,86/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,38 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 501,1773 (501,1766)

- 35 Elementlerin Analizi: C=55,71(55,20);H=5,27(5,64);N=5,62(5,60)

Ara Ürün 117: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 117, Ara Ürün 21 ve 271'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,21 (dt, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,49/3,3 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,21 (2*m, 2 H), 2,69/2,34 (2*m, 2 H), 1,95-1,7 (masif, 2 H), 1,95-1,7 (masif, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H)

ÖRNEK 130: 3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 130, Ara Ürün 117'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,66 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,25 (df, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 4,39/4,28 (2*d, 2 H), 3,38/3,09 (2*m, 2 H), 3,18/2,87 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,68 (2*m, 2 H), 1,86/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,37 (2*m, 2 H), 1,15/1,07 (2*m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1741 (453,1754)

Elementlerin Analizi: C=58,67(58,40);H=5,99(6,01);N=6,46(6,19)

Ara Ürün 118: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-[4-kloro-3-(triflüoro metil)fenil]fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 118, Ara Ürün 21 ve 278'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,42/7,32 (2m, 3 H), 3,95 (m, 2 H), 3,41 (AB, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,79/2,37 (2m, 2 H), 2,69/2,27 (2m, 2 H), 1,95/1,7 (2m, 2 H), 1,8/1,7 (2m, 2 H), 1,39 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,27 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,61/0,48 (2m, 2 H)

- 25

ÖRNEK 131: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-[4-kloro-3-(triflüorometil)fenil]fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 131, Ara Ürün 118'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,76 (si, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,54 (dl, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,46/3,08 (2m, 2 H), 3,13/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,11/1,64 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,06 (m, 2 H)

- 30

¹⁹F NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm -62,3

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 519,1442 (519,1427)

Elementlerin Analizi: C=53,40(53,24);H=4,76(5,24);N=5,43(5,40)

Ara Ürün 119: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[2-(3-klorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 119, Ara Ürün 21 ve 213'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,52 (t, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,4/7,37 (2td, 2 H), 7,33 (dt, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53/3,32 (AB, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,76/2,37 (2m, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,78 (2m, 2 H), 1,82/1,75 (2m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,66/0,57 (2m, 2 H)

ÖRNEK 132: 3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(3-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

10 Örnek 132, Ara Ürün 119'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,5-7,35 (m, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,41/3,09 (2m, 2 H), 3,16/2,81 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1556 (451,1553)

Elementlerin Analizi: C=58,91(58,60);H=5,83(6,26);N=6,32(6,21)

Ara Ürün 120: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 120, Ara Ürün 21 ve 288'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,23 (2*d, 4 H), 7,18 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,54/3,35 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,74/2,2 (2*m, 2 H), 2,74/2,32 (2*m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,71 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 133: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 133, Ara Ürün 120'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,52/7,5 (2*m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 4,43/4,28 (2*d, 2 H), 3,36/3,1 (2*dd, 2 H), 3,22/2,83 (2*dd, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,09/1,64 (2*m, 2 H), 1,86/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,35 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2103 (431,2099)

Elementlerin Analizi: C=64,12(64,17);H=7,45(7,26);N=6,50(6,51)

Ara Ürün 121: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2,4-diklorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 121, Ara Ürün 21 ve 251'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,73 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,42/7,35 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 2,68/2,12 (m, 2 H), 2,68/2,35 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,42 (2*s, 18 H), 1,38 (m, 2 H), 1,35 (2*s, 9 H), 1,17 (2*t, 3 H), 0,74 (m, 2 H)

ÖRNEK 134: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,4-diklorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 134, Ara Ürün 121'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,63 (m, 2 H), 7,6-7,5 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,3/7,28 (2*d, 1 H), 4,42/4,19/3,99 (m, 2 H), 3,64/3,41/3,14 (m, 2 H), 3,38/3,12/2,99/2,84 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,14/1,67 (m, 2 H), 1,9/1,4 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,19/1,11 (m, 2 H)

- 15 ¹³C NMR: (400/500 MHz, D₂O) δ ppm 132,1, 130,6, 129,5, 127,3, 57, 57, 51,8, 38,6, 27, 26,4, 24,5, 20

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1166 (485,1163)

Elementlerin Analizi: C=54,26(54,44);H=5,33(5,61);N=5,83(5,77)

- 20 Ara Ürün 122: Tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[2-(2-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 122, Ara Ürün 21 ve 282'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5 (d, 1 H), 7,4-7,2 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 7,01 (t, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 3,34 (dd, 2 H), 2,73/2,23 (m, 2 H), 2,73/2,46 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,47 (s, 18 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,21 (t, 3 H), 0,96 (m, 2 H)

ÖRNEK 135: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(2-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 30 Örnek 135, Ara Ürün 122'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,1 (m, 4 H), 7,7-7,1 (m, 4 H), 4,4-3,9 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,7-3 (m, 2 H), 3,25-2,65 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,3-1,3 (m, 2 H), 2,3-1,3 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,3-0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2031 (447,2048)

- 35 Elementlerin Analizi: C=62,34(61,87);H=6,65(7,00);N=6,46(6,27)

Ara Ürün 123: tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[2-(3-metoksi fenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 123, Ara Ürün 21 ve 281'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,49 (d, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,86 (si, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,55/3,37 (2*d, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 2,74/2,21 (m, 2 H), 2,74/2,33 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 136: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-1-[[2-(3-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 136, Ara Ürün 123'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,46 (t, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 4,43/4,28 (2*d, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,38/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2064 (447,2048)

Elementlerin Analizi: C=61,90(61,87);H=6,25(7,00);N=6,35(6,27)

Ara Ürün 124: tert-bütül 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[[2-(4-propan-2-ilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 124, Ara Ürün 21 ve 289'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,6/3,35 (2*d, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,95 (yedili, 1 H), 2,73/2,23 (2*m, 2 H), 2,73/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,75 (m, 2 H), 1,9-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,32 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,25 (d, 6 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 137: 3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(4-propan-2-ilfenil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 137, Ara Ürün 124'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,52 (2*t, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 4,42/4,24 (2*d, 2 H), 3,35/3,11 (2*m, 2 H), 3,22/2,83 (2*m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,67 (2*m, 2 H), 1,85/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,35 (2*m, 2 H), 1,24 (d, 6 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 459,2418 (459,2412)

Elementlerin Analizi: C=65,54(65,49);H=7,39(7,69);N=6,12(6,11)

Ara Ürün 125: tert-bütil 3-14-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil]-4-etoksi-1-(1H-indazol-4-il metil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 125, Ara Ürün 21 ve 1H-indazol-4-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13,01 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,93/3,71 (2*d, 2 H), 3,29/3,16 (m, 2 H), 3,03/2,37 (m, 2 H), 2,83/2,52 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,38 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,24/1,1 (m, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,65/0,51 (m, 2 H)

ÖRNEK 138: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-(1H-indazol-4-ilmetil)-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 138, Ara Ürün 125'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 7,71 (dl, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,3 (dl, 1 H), 4,65 (AB, 2 H), 3,71/3,39 (2m, 2 H), 3,56/3,21 (2m, 2 H), 2,87 (m, 2 H), 2,19/1,74 (2m, 2 H), 1,91/1,45 (2m, 2 H), 1,54 (beşli, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 381,1707 (381,1691)

Elementlerin Analizi: C=53,52(53,68);H=6,73(6,62);N=14,77(14,73)

Ara Ürün 126: tert-bütil 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[3-(4-klorofenil)piridin-4-il] metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 126, Ara Ürün 21 ve 3-(4-klorofenil)piridin-4-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53 (AB, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,7/2,45 (2m, 2 H), 2,7/2,26 (2m, 2 H), 1,89 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,41 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,78 (m, 2 H)

ÖRNEK 139: 3-(4-aminobütil)-1-[[3-(4-klorofenil)piridin-4-il]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 139, Ara Ürün 126'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,62 (d, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 4,46/4,35 (2*d, 2 H), 3,47/3,12 (2*m, 2 H), 3,17/2,95 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,68 (2*m, 2 H), 1,87/1,61 (2*m, 2 H), 1,59/1,38 (2*m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

- 30 ³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,1

¹³C NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 147,4, 146,1, 128,3, 126,4, 122,2, 55, 53,2, 49,9, 36, 24,3, 23,9, 22,1, 17,3

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1516 (452,1505)

Elementlerin Analizi: C=55,97(55,82);H=5,86(6,02);N=9,28(9,30)

Ara Ürün 127: tert-bütil 3-14-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil]-4-etoksi-4-okso-1-[(3-fenil-1-benzotiyofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 127, Ara Ürün 21 ve 283'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,95 (m, 1 H), 7,55 (t, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,45-7,3 (m, 3 H), 7,45-7,3 (m, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,81 (dd, 2 H), 3,42/3,33 (m, 2 H), 2,88/2,53 (m, 2 H), 2,88/2,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,39 (s, 27 H), 1,23 (t, 3 H), 1,14/1,02 (m, 2 H)

ÖRNEK 140: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenil-1-benzotiyofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 140, Ara Ürün 127'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,49 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 4,6/4,51 (dd, 2 H), 3,55/3,18 (m, 2 H), 3,26/2,9 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,18/1,68 (m, 2 H), 1,86/1,34 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,04 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 473,1669 (473,1663)

Elementlerin Analizi: C=61,52(61,00);H=5,76(6,19);N=5,51(5,93);S=6,56(6,79)

ÖRNEK 141: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 141, Ara Ürün 21 ve 3-fenilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,79-7,4 (m, 9 H), 4,49 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,51 (dd, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,89 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,58 (masif, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 1,21 (m, 1 H), 1,09 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1937 (417,1943)

- 25 Elementlerin Analizi: C=64,07(63,45);H=6,72(7,02);N=6,86(6,73)

ÖRNEK 142: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(4-fenilbütil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 142, Ara Ürün 21 ve 4-fenilbütanaldan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,29 (t, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,41 (dd, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2,92 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75-1,1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 383,2092 (383,2099)

Elementlerin Analizi: C=59,51(59,67);H=8,12(8,17);N=7,34(7,33)

ÖRNEK 143: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-(5-fenilpentil)-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 143, Ara Ürün 21 ve 5-fenilpentanaldan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,33 (t, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 3,1 (m, 3 H), 2,99 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,8-1,6 (masif, 2 H), 1,8-1,15 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 397,2251 (397,2256)

Elementlerin Analizi: C=61,01(60,59);H=7,98(8,39);N=7,12(7,07)

- 10 ÖRNEK 145: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(4-metilsülfanilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 145, Ara Ürün 21 ve 4-formiltiyoanisolden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,41/7,37 (2*d, 4 H), 4,38/4,17 (2*d, 2 H), 3,7/3,31 (2*m, 2 H), 3,45/3,09 (2*m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,92/1,59 (2*m, 2 H), 1,58/1,47 (2*m, 2 H), 1,22/1,1 (2*m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,9

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 387,1512 (387,1507)

Elementlerin Analizi: C=52,52(52,84);H=6,70(7,04);N=7,35(7,25);S=8,34(8,30)

- 20 ÖRNEK 146: 3-(4-aminobütil)-1-[(3-karboksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 146, Ara Ürün 21 ve metil 3-formilbenzoattan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,03 (2*m, 2 H), 7,7 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 4,52/4,3 (2*d, 2 H), 3,75/3,4 (2*m, 2 H), 3,4/3,12 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,25/1,81 (2*m, 2 H), 1,95/1,58 (2*m, 2 H), 1,62-1,43 (masif, 2 H), 1,2/1,1 (2*m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1522 (385,1528)

Elementlerin Analizi: C=53,60(53,12);H=6,54(6,56);N=7,42(7,29)

- 30 ÖRNEK 147: 3-(4-aminobütil)-1-[(4-karboksifenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 147, Ara Ürün 21 ve metil 4-formilbenzoattan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 4,52/4,3 (2*d, 2 H), 3,75/3,4 (2*m, 2 H), 3,45/3,13 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,28/1,8 (2*m, 2 H), 1,9/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/1,5 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 385,1524 (385,1528)

Elementlerin Analizi: C=52,66(53,12);H=6,04(6,56);N=7,33(7,29)

ÖRNEK 148: 3-(4-aminobütil)-1-[[4-(diflüorometoksi)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 5 Örnek 148, Ara Ürün 21 ve 4-(diflüorometoksi)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 6,83 (t, 1 H), 4,4/4,22 (2*d, 2 H), 3,7/3,32 (dd, 2 H), 3,45/3,1 (dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,25/1,78 (2*m, 2 H), 1,9/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,46 (2*m, 2 H), 1,22/1,1 (2*m, 2 H)

- 10 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1551 (407,1547)

Elementlerin Analizi: C=50,33(50,25);H=5,97(6,20);N=7,02(6,89)

ÖRNEK 149: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(1S)-1-feniletıl]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 149, Ara Ürün 21 ve asetofenondan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,67 (dörtlü, 1 H), 3,72/3,53 (2*m, 1 H), 3,62/3,41 (2*m, 1 H), 3,29/3,13 (2*m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 2 H), 2,28/2,11 (2*m, 1 H), 2-1,65 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,7 (2*d, 3 H), 1,7-1,05 (m, 2 H), 1,7-1,05 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 26,4/26,2

- 20 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1807 (355,1781)

Elementlerin Analizi: C=57,43(57,62);H=7,57(7,68);N=7,96(7,90)

ÖRNEK 150: 3-(4-aminobütil)-1-[(3,4-diflüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 150, Ara Ürün 21 ve 3,4-diflüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,46-7,22 (m, 3 H), 4,28 (AB, 2 H), 3,69/3,42 (2m, 2 H), 3,34/3,1 (m+dd, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,23/1,77 (2m, 2 H), 1,92/1,46 (2m, 2 H), 1,59 (beşli., 2 H), 1,22/1,09 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -135,5

- 30 ³¹P NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 23

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 377,1416 (377,1441)

Elementlerin Analizi: C=50,40(51,06);H=6,20(6,16);N=7,38(7,44)

ÖRNEK 151: 3-(4-aminobütil)-1-[[3-[(dimetilamino)metil]-4-hidroksifenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 35 Örnek 151, Ara Ürün 21 ve 3-(dimetilaminometil)-4-hidroksi-benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,45 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,35/4,18 (2*d, 2 H), 4,32/4,28 (2*d, 2 H), 3,7/3,3 (2*m, 2 H), 3,44/3,08 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,8 (d, 6 H), 2,2/1,75 (2*m, 2 H), 1,9/1,45 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2*m, 2 H)
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 414,2155 (414,2157)
- 5 Elementlerin Analizi: C=46,97(47,82);H=5,90(6,31);N=7,67(7,97)
- ÖRNEK 152: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-flüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- Örnek 152, Ara Ürün 21 ve 2-flüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- 10 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 4,41 (si, 2 H), 3,7/3,35 (2m, 2 H), 3,52/3,21 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2m, 2 H), 1,95/1,49 (2m, 2 H), 1,61 (beşli, 2 H), 1,28/1,14 (2m, 2 H)
- ¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -115
- ³¹P NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,6
- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 359,1530 (359,1535)
- Elementlerin Analizi: C=53,34(53,63);H=6,46(6,75);N=7,77(7,82)
- ÖRNEK 153: 3-(4-aminobütil)-1-[(3-flüorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- Örnek 153, Ara Ürün 21 ve 3-flüorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- 20 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,48 (m, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,71/3,35 (2m, 2 H), 3,45/3,12 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,24/1,77 (2m, 2 H), 1,93/1,46 (2m, 2 H), 1,58 (beşli, 2 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)
- ¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -112
- 25 ³¹P NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 22,9
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 359,1536 (359,1535)
- Elementlerin Analizi: C=53,15(53,63);H=6,41(6,75);N=7,83(7,82)
- ÖRNEK 154: 3-(4-aminobütil)-1-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
- 30 Örnek 154, Ara Ürün 21 ve 2-(Boc-amino)piridin-5-karboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,18 (AB, 2 H), 3,67/3,29 (2m, 2 H), 3,42/3,05 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,22/1,77 (2m, 2 H), 1,93/1,47 (2m, 2 H), 1,59 (beşli, 2 H), 1,25/1,11 (2m, 2 H)
- 35 ³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 23,2
- ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1696 (357,1691)

Elementlerin Analizi: C=51,09(50,56);H=6,51(7,07);N=15,78(15,72)

ÖRNEK 155: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-fenoksifenil)-metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 155, Ara Ürün 21 ve 2-fenoksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (t, 1 H), 7,41 (t, 2 H), 7,27-7,09 (m, 4 H), 7,05 (d, 2 H), 4,27 (AB, 2 H), 3,68/3,3 (2m, 2 H), 3,46/3,07 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,23/1,76 (2m, 2 H), 1,93/1,46 (2m, 2 H), 1,6 (beşli, 2 H), 1,15 (m, 2 H)

³¹P NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 25,8

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1894 (433,1892)

Elementlerin Analizi: C=61,51(61,10);H=6,57(6,76);N=6,61(6,48)

ÖRNEK 156: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-(4-klorofenil)fenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 156, Ara Ürün 21 ve 2-(4-klorofenil)benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6/7,52/7,4 (m, 3 H), 7,52/7,34 (2d, 4 H), 4,35 (AB, 2 H), 3,4/3,1 (2m, 2 H), 3,17/2,86 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1559 (451,1553)

Elementlerin Analizi: C=58,24(58,60);H=5,82(6,26);N=6,48(6,21)

ÖRNEK 157: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-bromofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 157 Ara Ürün 21 ve 2-bromobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (dl, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,45 (tl, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 4,44 (AB, 2 H), 3,74/3,43 (2m, 2 H), 3,5/3,28 (2m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,24/1,79 (2m, 2 H), 1,95/1,5 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,26/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 419,0732 (419,0735)

Elementlerin Analizi: C=45,33(45,84);H=5,29(5,77);N=7,00(6,68)

ÖRNEK 159: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-okso-1,3-dihidroindol-5-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 159, Ara Ürün 21 ve oksindol-5-karboksaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,35 (d, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,35/4,15 (dd, 2 H), 3,7/3,3 (2m, 2 H), 3,6 (dd, 2 H), 3,4/3,1 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,2/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,3-1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 396,1692 (396,1688)

Elementlerin Analizi: C=54,70(54,68);H=6,42(6,63);N=10,57(10,63)

ÖRNEK 160: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 5 Örnek 160, Ara Ürün 21 ve 2-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,26 (d, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 4,78/4,36 (2*d, 2 H), 4/3,55 (m, 2 H), 3,44/3,25 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 2,31/1,88 (m, 2 H), 1,88/1,49 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,22/1,02 (m, 2 H)

- 10 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1801 (423,1797)

Elementlerin Analizi: C=53,57(54,02);H=6,25(6,44);N=12,77(13,26)

ÖRNEK 161: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-[2-metil-5-(triflüorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 161, Ara Ürün 21 ve 2-[1-metil-3(triflüorometil)-1H-pirazol-5-il]benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,71 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,3/4,18 (dl, 2 H), 3,53/3,21 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,27/3,03 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,18/1,71 (m, 2 H), 2,18/1,43 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,18/1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 489,1903 (489,1878)

- 20 Elementlerin Analizi: C=51,66(51,64);H=5,61(5,78);N=11,25(11,47)

ÖRNEK 162: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,4-diflüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 162, Ara Ürün 21 ve 287'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,1 (2*m, 2 H), 4,45-4 (m, 2 H), 3,7-2,8 (m, 2 H), 3,7-2,8 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,15/1,66 (2*m, 2 H), 1,88/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,38 (2*m, 2 H), 1,15/1,05 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1745 (453,1754)

Elementlerin Analizi: C=58,27(58,40);H=6,09(6,01);N=6,17(6,19)

- 30 ÖRNEK 163: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-flüoro-6-(4-hidroksifenil)fenil]-metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 163, Ara Ürün 21 ve 2-flüoro-6-(4-hidroksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 6,98 (d, 2 H), 4,41 (dd, 2 H), 3,45/3,09 (m, 2 H), 3,16/2,9 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,64 (m, 2 H), 1,86/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1813 (451,1798)

Elementlerin Analizi: C=58,33(58,66);H=5,35(6,27);N=6,49(6,22)

ÖRNEK 164: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(1,3-benzodioksol-5-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 5 Örnek 164, Ara Ürün 21 ve 279'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,2-7,9 (s, 3 H), 7,45 (d, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,8 (dd, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 2,9 (m, 1 H), 2,7 (t, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6-1 (m, 7 H)

- 10 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 461,1854 (461,1841)

Elementlerin Analizi: C=60,04(59,99);H=6,06(6,35);N=5,62(6,08)

ÖRNEK 165: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(6-metoksi-3-piridinil)fenil] metil] -4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 165, Ara Ürün 21 ve 2-(6-metoksi-3-piridinil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,55-3,3 (m, 1 H), 3,3-3,1 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,75-1,5 (m, 3 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-0,95 (m, 2 H)

- 20 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 448,1996 (448,2001)

Elementlerin Analizi: C=59,45(59,05);H=6,75(6,76);N=9,12(9,39)

ÖRNEK 166: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(6-okso-1H-piridin-3-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 25 Örnek 166, Ara Ürün 21 ve 237'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300/400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,6-7,3 (2*m, 2 H), 6,7 (d, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,4-3,05 (m, 2 H), 3 (m, 1 H), 2,9 (t, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,25-0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1860 (434,1844)

- 30 Elementlerin Analizi: C=58,86(58,19);H=6,27(6,51);N=9,89(9,69)

ÖRNEK 167: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 167, Ara Ürün 21 ve 227'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45/3,1 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,12/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/0,95 (2*m, 2 H), 1,28/0,95 (2*m, 2 H)

5 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 457,2004 (457,20046)

Elementlerin Analizi: C=59,82(60,52);H=5,48(6,40);N=11,98(12,27)

ÖRNEK 168: 3-(4-aminobütil)-1-[(2-klorofenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 168, Ara Ürün 21 ve 2-klorobenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem

10 F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58/7,53 (2*d, 2 H), 7,48/7,4 (2*m, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 3,71/3,41 (2*m, 2 H), 3,51/3,28 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2*m, 2 H), 1,95/1,61 (2*m, 2 H), 1,6/1,49 (2*m, 2 H), 1,28/1,11 (2*m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -25,5

15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 375,1235 (375,1240)

Elementlerin Analizi: C=51,58(51,27);H=6,22(6,45);N=7,65(7,47)

ÖRNEK 169: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(1*R*)-1-feniletıl]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 169, Ara Ürün 21 ve asetofenondan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve

20 D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,67 (dörtlü, 1 H), 3,72/3,53 (2*m, 1 H), 3,62/3,41 (2*m, 1 H), 3,29/3,13 (2*m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 1 H), 3,09-2,9 (m, 2 H), 2,28/2,11 (2*m, 1 H), 2-1,65 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 2 H), 1,7 (2*d, 3 H), 1,7-1,05 (m, 2 H), 1,7-1,05 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 26,4/26,2

25 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1783 (355,1786)

Elementlerin Analizi: C=58,22(57,62);H=7,85(7,68);N=8,04(7,90)

ÖRNEK 170: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 170, Ara Ürün 21 ve 2-fenilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem

30 F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,65-7,3 (m, 6 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,43-3 (m, 3 H), 2,92 (dd, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,06/1,57 (2m, 2H), 1,83/1,33 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1945 (417,1943)

Elementlerin Analizi: C=63,68(63,45);H=6,84(7,02);N=6,85(6,73)

ÖRNEK 171: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(furan-3-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 171, Ara Ürün 21 ve 290'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,68 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,58-7,44 (m, 4 H), 6,63 (m, 1 H), 4,49/4,4 (2*d, 2 H), 3,5/3,22 (2*m, 2 H), 3,34/3,01 (2*m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2*m, 2 H), 1,69/1,6 (2*m, 2 H), 1,59/1,41 (2*m, 2 H), 1,18/1,08 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1736 (407,1735)

Elementlerin Analizi: C=59,20(59,11);H=7,12(6,70);N=7,00(6,89)

- 10 ÖRNEK 172: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(3-hidroksifenil)fenil]-metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 172, Ara Ürün 21 ve 281'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,52 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (dl, 1 H), 6,85 (si, 1 H), 4,44/4,29 (d, 2 H), 3,38/3,13 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 3,13/1,36 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,1-1,65 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1895 (433,1892)

Elementlerin Analizi: C=61,64(61,10);H=6,51(6,76);N=6,73(6,48)

- 20 ÖRNEK 173: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(4-klorofenil)-4-flüorofenil]-metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 173, Ara Ürün 21 ve 220'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,3 (AB, 2 H), 3,37/3,06 (2m, 2 H), 3,11/2,81 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,06/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,33 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1470 (469,1459)

Elementlerin Analizi: C=56,07(56,35);H=5,39(5,80);N=6,03(5,97)

- 30 ÖRNEK 174: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-propan-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 174, Ara Ürün 21 ve 2-izopropilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,49 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 4,39 (dd, 2 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,5 (dd, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,91 (m, 2 H), 2,17 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,47 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,2/1,18 (2*s, 6 H), 1,1 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 383,2097 (383,2099)

Elementlerin Analizi: C=59,45(59,67);H=8,00(8,17);N=7,60(7,33)

ÖRNEK 175: 3-(4-aminobütil)-1-[[2-(3,4-diklorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 175, Ara Ürün 21 ve 215'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,37 (m, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 4,34 (AB, 2 H), 3,45/3,07 (2m, 2 H), 3,12/2,83 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,63 (2m, 2 H), 1,84/1,33 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,04 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1158 (485,1163)

Elementlerin Analizi: C=54,91(54,44);H=5,37(5,61);N=5,35(5,77)

- 10 ÖRNEK 176: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-feniltiyofen-2-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 176, Ara Ürün 21 ve 284'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,49 (t, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,4 (d, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 4,6 (AB, 2 H), 3,52/3,13 (2m, 2 H), 3,13/2,73 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,12/1,66 (2m, 2 H), 1,81/1,26 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 0,97 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1525 (423,1507)

Elementlerin Analizi: C=56,76(56,86);H=6,46(6,44);N=7,19(6,63);S=7,30(7,59)

Yöntem G: Ara Ürün 20b diastereoizomerlerinin kiral ayrılması

- 20 Ara Ürün 128: *Tert*-bütil (3*S*)-3-[4-[bis(*tert*-bütoksikarbonil)amino]bütil]-1-benzil-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- Mekanik bir karıştırıcıyla donatılmış üç boyunlu 1 L'lik balonun içine argon atmosferi altında, art arda, DMSO (30 mL) ve % 60'lık NaH (6,78 g, 186,6 mmol, 1,6 eşd) konur. Balon bir su banyosu yardımıyla ortam sıcaklığında tutulur. Ardından, Ara Ürün 204'ün (41,1 g, 116,7 mmol, 1,1 eşd) DMSO (25 mL) içindeki çözeltisi 5 dakikalık süre içinde damla damla ilave edilir. Daha sonra, Ara Ürün 19'un (37,54 g, 106 mmol) DMSO (100 mL) içindeki çözeltisi sıcaklık 20°C'nin altında tutularak damla damla ilave edilir. Gerçekten de, ilave işlemi kuvvetli bir ısınmaya ve de reaksiyon ortamının ciddi koyulaşmasına yol açar. İlave işlemi bittikten sonra, çalkalamayı koruyabilmek için 100 mL anhidr THF eklenir. 3 saat sonra, reaksiyon karışımı buzlu su banyosuyla soğutulur ve 500 mL doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek hidroliz edilir. Ardından, karışım AcOEt (3 x 300 mL) ile özütlenir. Daha sonra, organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl (2 x 300 mL) çözeltisiyle yıkanır ve MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından düşük basınç altında konsantre edilerek sarımtırak katı bir madde (69,94 g) 4 diastereoizomerin karışımı olarak elde edilir. Ara Ürün 20b'nin 4 diastereoizomeri 8 g'lık bölümler halinde 2,5 kg'lık (*R,R*)-Whelk-O-1 tipi bir kiral kolonda ayrılır, her bölüm aşağıdaki şartlar altında 2 geçiş gerektirir:
- 35

1ci geçiş:

Ara Ürün 20b'nin 4 diastereoizomerini içeren karışım (8 g ham ürün), Ara Ürün 20b'nin 4cü diastereoizomerini (numara kolondan çıkış sırasına göre verilmiştir) ayırmak için, mobil faz olarak DCM/Heptan (55:45) + % 10 NEt₃ kullanılarak 2,5 kg'lık (*R,R*)-Whelk-O-1 tipi bir kiral kolona yüklenir.

2ci geçiş:

Ara ürün 20b'nin geriye kalan 3 diastereoizomerini içeren karışım, 2ci diastereoizomeri ayırmak için, mobil faz olarak MTBE + % 10 DEA kullanılarak 2,5 kg'lık (*R,R*)-Whelk-O-1 tipi bir kiral kolona yüklenir.

9 enjeksiyondan sonra, Ara Ürün 20b'nin 2ci ve 4cü diastereoizomerlerini içeren fraksiyonlar birleştirilir ve düşük basınç altında buharlaştırılarak Ara Ürün 128 (25,2 g, 40,3 mmol), ((*S*) konfigürasyonunda kuvaterner karbon) % 38 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dms₂-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 4 (m, 2 H), 3,6 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (dd, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 2,3 (m, 1 H), 1,9 (m, 4 H), 1,4 (m, 2 H), 1,38 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8 (3, 2 H).

IR (cm⁻¹) : 1760-1680 cm⁻¹ (C=O), 1124 cm⁻¹ (P=O), 1124 cm⁻¹(C-O-C).

Ara Ürün 129: *Tert*-bütil (3*S*)-3-{4-[bis(*tert*-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

500 mL'lik balonun içine ortam sıcaklığında ve argon akımı altında, art arda, Ara Ürün 128 (30,35 g, 48,6 mmol), etanol (200 mL), Pd/C (3,03 g, ağırlık itibariyle % 10) ve % 37'lik HCl (3 mL, 0,8 eşd) konur. Ardından, argon hidrojen atmosferiyle değıştirilir. Reaksiyon LC/MS ile izlenir. 4 saat sonra, reaksiyon tamamlanır ve katalizör cam elyafı üzerinden süzölür. Süzöntü kuruluğa kadar buharlaştırılır ve sarı bir yağ elde edilir, bu yağ AcOEt (200 mL) ve % 10'luk NaHCO₃ çözeltisiyle (200 mL) alınır. Dekantasyon yapıldıktan sonra, sulu faz AcOEt (3 x 100 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, ardından doymuş NaCl çözeltisiyle (400 mL) yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve konsantre edilerek Ara Ürün 129 beyaz bir katı madde halinde (23,12 g, 43,24 mmol) % 89 verimle elde edilir.

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 4,01 ila 3,88 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 2,95-2,68 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,23 (m, 1 H), 1,92-1,68 (m, 4 H), 1,48 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H), 1,3 (s, 9 H), 1,27/0,97 (2m, 2 H), 1,24/0,97 (2t, 3 H).

IR (cm⁻¹) : 1715-1692 cm⁻¹ (C=O), 1125 cm⁻¹(C-O-C).

ÖRNEK 177: (3*S*)-3-(4-aminobütil)-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 177, Ara Ürün 128'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,49 (m, 5 H), 4,41/4,21 (2d, 2 H), 3,7/3,32 (2m, 2 H), 3,5/3,1 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2m, 2 H), 1,92 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 341,1638 (341,1630)

5 Elementlerin Analizi: C=56,43(56,46);H=7,33(7,40);N=8,20(8,23)

PR: -45,630 (589 nm, T=20°C, C=1,1)

Ara Ürün 131: Tert-bütül (3S)-3-[4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül]-1-[[2-(3,4-dimetoksifenil)-4-flüorofenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

10 Ara Ürün 131, Ara Ürün 129 ve 229'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5 (dd, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,9 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 6 H), 3,55 (d, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 2,85-2,65 (m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,45-1,3 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,8-0,6 (m, 2 H).

15 ÖRNEK 179: (3S)-3-(4-aminobütül)-1-[[2-(3,4-dimetoksifenil)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 179, Ara Ürün 131'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,4/4,25 (2 d, 2 H), 3,8 (2 s, 6 H), 3,35 (m, 1 H), 3,2-2,75 (m, 5 H), 2,05 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,6 (m, 3 H), 1,3 (m, 1 H), 1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 495,2056 (495,2060)

Elementlerin Analizi: C=58,64(58,29);H=6,44(6,52);N=5,72(5,67)

PR : -23,170 (589 nm, T=21°C, C=0,8)

25 Ara Ürün 132: Tert-bütül (3S)-3-14-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül]-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 132, Ara Ürün 129 ve 272'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,26 (s, 4 H), 7,18 (td, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,42 (AB, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2m, 2 H), 2,72/2,32 (2m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,9-1,7 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 180: (3S)-3-(4-aminobütül)-1-[[4-flüoro-2-(4-metilfenil)fenil]-metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 180, Ara Ürün 132'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

35 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (dd, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 4,41/4,26 (2*d, 2 H), 3,35/3,09 (m, 2 H), 3,17/2,81 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,08/1,64 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,13/1,05 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 449,2005 (449,2005)

Elementlerin Analizi: C=61,57(61,60);H=6,53(6,74);N=6,45(6,25)

PR : -15,640 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Ara Ürün 133: Tert-bütül (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 133, Ara Ürün 129 ve 2-fenilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,52-7,2 (m, 9 H), 4,06-3,86 (m, 2 H), 3,55/3,36 (AB, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,71/2,32/2,19 (3m, 4 H), 1,95-1,65 (m, 4 H), 1,42/1,34 (2s, 27 H), 1,37 (m, 2 H), 1,21/1,17 (2t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 181: (3S)-3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 181, Ara Ürün 133'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65-7,3 (m, 9 H), 4,3 (AB, 2 H), 3,43/3 (m, 3 H), 2,92 (dd, 1H), 2,82 (m, 2 H), 2,06-1,57 (2m, 2 H), 1,83/1,33 (2m, 2 H) 1,57 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 417,1938 (417,1943)

Elementlerin Analizi: C=62,99(63,45);H=6,45(7,02);N=6,93(6,73)

Ara Ürün 134: Tert-bütül (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 134, Ara Ürün 129 ve 236'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 7,45 (m, 3 H), 7,35 (d, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,55 (d, 1 H), 3,4 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,55 (m, 2 H), 2,45-2,15 (2*m, 2 H), 2,15-1,7 (m, 2 H), 2-1,55 (m, 4 H), 1,5-1,25 (3s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,6 (m, 2 H)

ÖRNEK 182: (3S)-3-(4-aminobütül)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 182, Ara Ürün 134'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,15 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,7-7,55 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,4/4,3 (2d, 2 H), 3,6-3,35 (m, 1 H), 3,3-3,1 (m, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 3 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,62-1,45 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,15-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 419,1855 (419,1848)

Elementlerin Analizi: C=57,01(57,41);H=6,57(6,50);N=13,45(13,39)

PR: -20,520 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Ara Ürün 135: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 135, Ara Ürün 129 ve 2-(2-tiyenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,45-4,3 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 4,1-3,9 (dörtlü, 2 H), 3,65/3,45 (d, 2 H), 3,4-3,2 (m, 2 H), 2,9-2,7 (m, 2 H), 2,4-2,3 (m, 2 H), 1,9-1,7 (m, 4 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,4/1,35 (2*s, 27 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,5 (m, 2 H)

ÖRNEK 183: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 183, Ara Ürün 135'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,1 (t, 1 H), 4,5/1,4 (2*d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 3 H), 3-2,85 (m, 3 H), 2,15/1,7 (m, 4 H), 1,88 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 423,1505 (423,1507)

- 15 Elementlerin Analizi: C=57,14(56,86);H=6,12(6,44);N=6,61(6,63);S=7,33(7,59)
PR : -18,340 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 136: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 136, Ara Ürün 129 ve 260'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,59 (dd, 1 H), 8,56 (dd, 1 H), 7,82 (dt, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,48 (ddd, 1 H), 7,42/7,39 (2td, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,44 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2m, 2 H), 1,95-1,66 (m, 4 H), 1,42 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,63 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 184: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-piridin-3-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 184, Ara Ürün 136'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,44/3,12 (dd, 2 H), 3,2/2,86 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,67 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1871 (418,1895)

Elementlerin Analizi: C=60,35(60,42);H=6,74(6,76);N=9,70(10,07)

PR: -20,940 (589 nm, T=28°C, C=0,9)

Ara Ürün 137: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(3-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 137, Ara Ürün 129 ve 222'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,05 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,52/3,33 (2*d, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,72/2,21 (m, 2 H), 2,72/2,32 (m, 2 H), 2-1,75 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,37 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,69 (m, 2 H)

ÖRNEK 185: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[4-flüoro-2-(3-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

10 Örnek 185, Ara Ürün 137'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,25 (td, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,97 (dl, 1 H), 6,96 (si, 1 H), 4,41/4,27 (2*d, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,37/3,09 (m, 2 H), 3,16/2,83 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,66 (m, 2 H), 1,86/1,35 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,13/1,06 (m, 2 H)

15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1941 (465,1949)

Elementlerin Analizi: C=59,94(59,48);H=6,44(6,51);N=6,11(6,03)

PR : -19,240 (589 nm, T=20°C, C=0,6)

Ara Ürün 138: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[3-(4-klorofenil)piridin-2-il]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

20 Ara Ürün 138, Ara Ürün 129 ve 291'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,55 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 7,42 (dd, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,63/3,44 (2*d, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,98/2,51 (2*m, 2 H), 2,64/2,36 (2*m, 2 H), 1,91/1,75 (2*m, 2 H), 1,75/1,62 (2*m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,23 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,59/0,34 (m, 2 H)

ÖRNEK 186: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[3-(4-klorofenil)piridin-2-il]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 186, Ara Ürün 138'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 1 H), 7,8 (d, 1 H), 7,5 (m, 3 H), 7,3 (d, 2 H), 4,4 (m, 2 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,3-1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1502 (452,1500)

Elementlerin Analizi: C=55,89(55,82);H=5,56(6,02);N=9,17(9,30)

35 PR: -5,260 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Ara Ürün 139: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 139, Ara Ürün 129 ve 221'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,17 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,01 (d, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,5/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,75/2,21 (2*m, 2 H), 2,72/2,33 (2*m, 2 H), 2-1,78 (masif, 2 H), 2-1,78 (masif, 2 H), 1,4/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 187: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[4-flüoro-2-(4-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 187, Ara Ürün 139'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,57 (dd, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,19 (td, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,08 (d, 2 H), 4,32 (AB, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,33/3,07 (2m, 2 H), 3,13/2,8 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,05/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,32 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1960 (465,1954)

Elementlerin Analizi: C=59,41(59,48);H=6,76(6,51);N=6,09(6,03)

PR: -13,770 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 140: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 140, Ara Ürün 129 ve 288'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,33 (2*m, 2 H), 7,23 (2*d, 4 H), 7,18 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,54/3,35 (2*d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,74/2,2 (2*m, 2 H), 2,74/2,32 (2*m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,95-1,75 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,17 (t, 3 H), 0,71 (m, 2 H)

- 25

ÖRNEK 188: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[[2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 188, Ara Ürün 140'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,6-7,35 (m, 4 H), 7,33/7,22 (2d, 4 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,33/3,07 (2m, 2 H), 3,19/2,8 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,06/1,58 (2m, 2 H), 1,82/1,32 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

- 30

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2097 (431,2099)

Elementlerin Analizi: C=64,03(64,17);H=6,92(7,26);N=6,45(6,51)

PR: -13,150 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 141: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-(4-flüorofenil)fenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 141, Ara Ürün 129 ve 271'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,49 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,21 (td, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,49/3,32 (2*d, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,71/2,2 (2*m, 2 H), 2,7/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,4/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,67 (m, 2 H)

ÖRNEK 189: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[(4-flüoro-2-(4-flüorofenil)fenil)-metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 189, Ara Ürün 141'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,59 (dd, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 7,23 (t, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 4,31 (AB, 2 H), 3,36/3,07 (2m, 2 H), 3,16/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,06/1,58 (2m, 2 H), 1,84/1,33 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

- 15 ¹⁹F NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm -111,4/-114,1

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1750 (453,1754)

Elementlerin Analizi: C=58,26(58,40);H=5,79(6,01);N=6,18(6,19)

PR: -17,770 (589 nm, T=20°C, C=1,2)

Ara Ürün 142: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-piridin-3-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 142, Ara Ürün 129 ve 261'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 8,6 (dd, 1 H), 8,58 (dl, 1 H), 7,84 (dt, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,26 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,42 (AB, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,67/2,2 (2m, 2 H), 2,67/2,35 (2m, 2 H), 1,96-1,62 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 190: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[(4-flüoro-2-piridin-3-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 190, Ara Ürün 142'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 8,62 (dd, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,89 (dt, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,34 (td, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 4,35 (AB, 2 H), 3,46/3,12 (2m, 2 H), 3,18/2,87 (2m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,12/1,67 (2m, 2H), 1,88/1,37 (2m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,11 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm -111

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 436,1794 (436,1801)

- 35 Elementlerin Analizi: C=57,69(57,93);H=5,69(6,25);N=9,60(9,65)

PR: -19,680 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Ara Ürün 143: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-metoksi-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 143, Ara Ürün 129 ve 285'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,47-7,32 (m, 5 H), 7,35 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 3,92 (dörtlü, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47/3,27 (dd, 2 H), 3,32 (t, 2 H), 2,75/2,28 (dd, 2 H), 2,67/2,16 (dd, 2 H), 1,85/1,72 (dd, 2 H), 1,79 (t, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 191: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-fenilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 191, Ara Ürün 143'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,54-7,44 (m, 3 H), 7,54-7,44 (m, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,86 (df, 1 H), 4,34/4,19 (2*d, 2 H), 3,33/3,05 (2*m, 2 H), 3,19/2,78 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,07/1,63 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,2-1 (2*m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 433,1887 (433,1887)

Elementlerin Analizi: C=60,81(61,10);H=6,31(6,76);N=6,49(6,48)

PR : -39,130 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 144: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 144, Ara Ürün 129 ve 262'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,65 (m, 2 H), 7,53 (dd, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,28 (td, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,44 (AB, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,69/2,21 (2m, 2 H), 2,69/2,35 (2m, 2 H), 1,96-1,62 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,17 (t, 3 H), 0,66/0,58 (2m, 2 H)

- 25

ÖRNEK 192: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[(4-flüoro-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 192, Ara Ürün 144'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,63 (d, 2 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,33 (td, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 4,4/4,29 (2*d, 2 H), 3,44/3,08 (m, 2 H), 3,16/2,88 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (m, 2 H), 1,86/1,36 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

- 30

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 436,1804 (436,1801)

Elementlerin Analizi: C=58,11(57,93);H=5,71(6,25);N=9,79(9,65)

PR : -16,250 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Ara Ürün 146: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[2-(3-klorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 146, Ara Ürün 129 ve 213'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,52 (si, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,45/7,38/7,25 (3m, 4 H), 7,33 (dt, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,53/3,32 (AB, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,76/2,37 (2m, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,78 (2m, 2 H), 1,82/1,75 (2m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,33 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,66/0,57 (2m, 2 H)

ÖRNEK 194: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(3-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 194, Ara Ürün 146'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,63-7,23 (m, 8 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,42/3,1 (2m, 2 H), 3,17/2,82 (2m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,1/1,63 (2m, 2 H), 1,84/1,34 (2m, 2 H), 1,57 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1539 (451,1548)

Elementlerin Analizi: C=58,76(58,60);H=6,46(6,26);N=6,38(6,21)

PR : -15,780 (589 nm, T=20°C, C=1,2)

Ara Ürün 147: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[4-kloro-2-(4-klorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 147, Ara Ürün 129 ve 292'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,52 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,5/3,33 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8-2,6 (2m, 2 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 2-1,7 (m, 4 H), 1,41 (s, 18 H), 1,4-1,3 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

- 25

ÖRNEK 195: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[4-kloro-2-(4-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 195, Ara Ürün 147'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,55-7,5 (2d, 2 H), 7,5 (d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,35/3,05 (2m, 2 H), 3,15/2,8 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,05/1,65 (2m, 2 H), 1,8/1,3 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)

- 30

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,1162 (485,1163)

Elementlerin Analizi: C=55,11(54,44);H=5,26(5,61);N=5,87(5,77)

PR : -17,410 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Ara Ürün 148: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[2-(6-metoksipiridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 148, Ara Ürün 129 ve 237'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,5-7,2 (m, 4 H), 6,9 (d, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 3,9 (m, 2 H), 3,55/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,2 (2m, 2 H), 2,7/2,35 (2dd, 2 H), 1,9/1,8 (2m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 196: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[2-(6-metoksipiridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 196, Ara Ürün 148'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45/3,15 (2m, 2 H), 3,2/2,85 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,8/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 448,2009 (448,2001)

Elementlerin Analizi: C=58,81(59,05);H=6,79(6,76);N=9,31(9,39)

PR : -11,510 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Ara Ürün 149: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 149, Ara Ürün 129 ve 2-(4-flüorofenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,47 (dd, 1 H), 7,39/7,33 (2*m, 2 H), 7,39 (dd, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,52/3,34 (2*d, 2 H), 3,38-3,22 (m, 2 H), 2,75/2,21 (2*m, 2 H), 2,7/2,35 (2*m, 2 H), 1,98-1,72 (m, 2 H), 1,98-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,34 (2*s, 27 H), 1,37 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

- 25

ÖRNEK 197: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 197, Ara Ürün 149'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,35 (dd, 2 H), 7,24 (dd, 2 H), 4,41/4,29 (dd, 2 H), 3,39/3,1 (2*m, 2 H), 3,19/2,88 (2*m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,85/1,59 (2*m, 2 H), 1,59/1,35 (2*m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

- 30

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,1843 (435,1843)

Elementlerin Analizi: C=60,70(60,82);H=6,56(6,50);N=6,49(6,45)

PR : -23,350 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Ara Ürün 150: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[2-(4-klorofenil)-4-flüorofenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 150, Ara Ürün 129 ve 220'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,52 (d, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 (dt, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 4-3,86 (m, 2 H), 3,5/3,32 (2*d, 2 H), 3,4-3,25 (m, 2 H), 2,71/2,21 (2*m, 2 H), 2,71/2,35 (2*m, 2 H), 1,99-1,72 (m, 2 H), 1,99-1,72 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,19 (t, 3 H), 0,68 (m, 2 H)

ÖRNEK 198: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(4-klorofenil)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 198, Ara Ürün 150'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,25 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 4,39/4,28 (2*d, 2 H), 3,4/3,09 (2*m, 2 H), 3,13/2,84 (2*m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,65 (2*m, 2 H), 1,86/1,36 (2*m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1452 (469,1454)

Elementlerin Analizi: C=56,19(56,35);H=5,57(5,80);N=5,97(5,97)

PR : -12,560 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Ara Ürün 151: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 151, Ara Ürün 129 ve 228'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 8 (m, 2 H), 7,65-7,2 (m, 9 H), 3,85 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,35-3 (2dd, 2 H), 2,65/2,2 (2m, 2 H), 2,5/2 (2m, 2 H), 1,9-1,5 (m, 4 H), 1,4 (2s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,3 (2s, 9 H), 1,1 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 199: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(2-naftalen-1-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 199, Ara Ürün 151'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 8 (m, 2 H), 7,75-7,3 (m, 9 H), 4,35-3,8 (2dd, 2 H), 3,4/2,95 (2m, 2 H), 3,2/2,7 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,05/1,55 (2m, 2 H), 1,75/1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,2-0,7 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 467,2109 (467,2099)

Elementlerin Analizi: C=66,50(66,94);H=6,26(6,70);N=6,08(6,00)

PR : -25,420 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

Ara Ürün 152: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarboksi)amino]bütıl}-1-[(2-tert-bütılfenil)metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 152, Ara Ürün 129 ve 2-tert-bütılbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,6-7,15 (3m, 4 H), 4 (m, 2 H), 3,75 (dd, 2 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3-2,75 (2m, 2 H), 2,5 (dd, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 2-1,85 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,4 (t, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,95-0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 200: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[(2-tert-bütılfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 200, Ara Ürün 152'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,57/7,46 (2m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 4,65 (AB, 2 H), 3,68/3,41 (2m, 2 H), 3,46/3,22 (2m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,25/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,46 (2m, 2 H), 1,56 (beşli, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,13 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 397,2253 (397,2256)

- 15 Elementlerin Analizi: C=61,19(60,59);H=8,40(8,39);N=7,29(7,07)

PR : -41,120 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Ara Ürün 153: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-flüoro-3-metoksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 153, Ara Ürün 129 ve 273'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 20 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,51 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,21 (dt, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,52/3,35 (2*d, 2 H), 3,4-3,25 (m, 2 H), 2,72/2,21 (2*m, 2 H), 2,72/2,34 (2*m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,9-1,65 (m, 2 H), 1,41/1,33 (2*s, 27 H), 1,38 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 201: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[4-flüoro-2-(4-flüoro-3-metoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 201, Ara Ürün 153'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 4,4/4,3 (2*d, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,5-3,3 (m, 1 H), 3,2-3,05 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 483,1854 (483,1855)

Elementlerin Analizi: C=57,37(57,26);H=5,95(6,06);N=5,86(5,81)

PR : -21,910 (589 nm, T=21°C, C=1,1)

Ara Ürün 154: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(2-izokinolin-4-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 154, Ara Ürün 129 ve 264'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,35 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,6 (2*d, 1 H), 7,5 (2*t, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 3,45-3,3 (m, 2 H), 3,32/3,2/3,05 (m, 2 H), 2,62/2,2 (m, 2 H), 2,58/2 (m, 2 H), 1,8-1,25 (m, 6 H), 1,6 (m, 2 H), 1,42/1,4 (2*s, 18 H), 1,32/1,3 (2*s, 9 H), 1,1 (m, 3 H)
³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 44,94

- 10 ÖRNEK 202: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(2-izokinolin-4-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 202, Ara Ürün 154'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,3 (s, 1 H), 8,35/8 (2*s, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,8-7,4 (m, 7 H), 4,4-3,8 (2AB, 2 H), 3,6-3,2/3 (m, 2 H), 3,1/2,7 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,1/1,55 (m, 2 H),
15 1,75/1,25 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,15-0,75 (m, 2 H)
³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,29

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 468,2046 (468,2047)

Elementlerin Analizi: C=64,83(64,23);H=5,86(6,47);N=9,17(8,99)

- 20 Ara Ürün 155: Tert-bütıl (3S)-3-4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl]-4-etoksi-1-[[2-(2-metoksipiridin-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 155, Ara Ürün 129 ve 244'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,2 (d, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,45-7,3 (2m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,8 (si, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6/3,35 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H),
25 2,75/2,35 (dd, 2 H), 2,7/2,25 (2m, 2 H), 1,95/1,75 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,5 (m, 2 H)

ÖRNEK 203: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[[2-(2-metoksipiridin-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 203, Ara Ürün 155'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,18 (d, 1 H), 7,65-7,35 (m, 4 H), 7,02 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,65-3 (m, 3 H), 3-2,8 (m, 3 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 448,1989 (448,2001)

Elementlerin Analizi: C=59,15(59,05);H=6,25(6,76);N=9,64(9,39)

- 35 PR : -11,440 (589 nm, T=19,5°C, C=0,9)

ÖRNEK 204: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(2-okso-1H-piridin-4-il)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 204, Ara Ürün 155'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,65-7,3 (m, 4 H), 7,6 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,5 (2m, 2 H), 3,25/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,7 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1838 (434,1839)

Elementlerin Analizi: C=58,88(58,19);H=6,31(6,51);N=9,95(9,69)

PR : -10,530 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

10 Ara Ürün 156: *Tert-bütil* (3S)-3-{4-[bis(*tert*-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-{2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzil}-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 156, Ara Ürün 129 ve 293'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,6-7,2 (m, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 4,9-4,8 (dd, 1 H), 4-3,8 (m, 4 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,85-2,6 (m, 2 H), 2,5-2,1 (m, 3 H), 2-1,65 (m, 6 H), 1,5-1,25 (m, 5 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,85-0,6 (m, 2 H)

ÖRNEK 205: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[2-(1H-pirazol-3-il)benzil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 205, Ara Ürün 156'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (300/400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 4,32/4,05 (dd, 2 H), 3,59/3,19 (dd, 2 H), 3,33/2,93 (dd, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,11/1,61 (2*m, 2 H), 1,73/1,29 (2*m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 1,04/0,88 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 407,1843 (407,1848)

Elementlerin Analizi: C=56,28(56,15);H=6,42(6,70);N=13,82(13,79)

25 PR : -84,390 (589 nm, T=19°C, C=1,1)

Ara Ürün 157: *Tert-bütil* (3S)-3-{4-[bis(*tert*-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2-klorofenil)-4-flüorofenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 157, Ara Ürün 129 ve 253'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65-7,4 (m, 4 H), 7,25 (m, 2 H), 7 (m, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,35 (d, 1 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 1 H), 2,8-2,55 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,95-1,7 (m, 4 H), 1,45 (m, 2 H), 1,45/1,35 (2*s, 27 H), 1,15 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -114,5

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 753,3436 (753,3441)

ÖRNEK 206: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2-klorofenil)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 206, Ara Ürün 157'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,7-7,35 (m, 4 H), 7,35-7,2 (m, 2 H), 7,1 (m, 1 H), 4,1 (si, 2 H), 3,7-3 (m, 3 H), 3-2,7 (m, 3 H), 2,2-2 (m, 1 H), 1,8 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,45-1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1456 (469,1454)

Elementlerin Analizi: C=56,86(56,35);H=5,21(5,80);N=5,91(5,97)

PR : -15,060 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

10 Ara Ürün 158: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(2,3-dimetoksi fenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 158, Ara Ürün 129 ve 2-(2,3-dimetoksifenilbenzaldehit)'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5 (m, 1 H), 7,35-7,2 (2m, 2 H), 7,1 (m, 1 H), 7,05-7 (2m, 2 H), 6,7 (dd, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 2,7/2,4 (2m, 2 H), 2,65/2,2 (2m, 2 H), 1,95-1,7 (m, 4 H), 1,45 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 761,4136 (761,4142)

20 ÖRNEK 207: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,3-dimetoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 207, Ara Ürün 158'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65-7,35 (m, 4 H), 7,25 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 6,9-6,8 (2dd, 1 H), 4,35-3,9 (2dd, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,7-2,65 (m, 4 H), 3,4-3,35 (2s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 2,5-1,6 (m, 4 H), 1,6 (m, 2 H), 1,5-0,9 (m, 2 H)

25 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 477,2149 (477,2154)

Elementlerin Analizi: C=61,06(60,50);H=6,99(6,98);N=5,97(5,88)

Ara Ürün 159: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-hidroksi-1-[[2-(2-metilsülfonilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 159, Ara Ürün 129 ve 2-(2-metilsülfonilfenil)benzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,8-7,65 (2*m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5-3,25 (m, 4 H), 3,1 (dd, 1 H), 2,9-2,6 (2*m, 2 H), 2,85 (2*s, 3 H), 2,45 (m, 1 H), 2,3 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 2-1,65 (m, 4 H), 1,5-1,3 (4s, 27 H), 1,2 (m, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

35 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 779,3696 (779,3701)

ÖRNEK 208: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(2-metilsülfonilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 208, Ara Ürün 159'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,2 (d, 1 H), 7,9/7,8 (2*m, 2 H), 7,8-7,4 (m, 4 H), 7,55 (d, 1 H), 4,4-3,8 (4d, 2 H), 3,8-3,5 (m, 1 H), 3,5-2,85 (m, 5 H), 3,1/3 (2*s, 3 H), 2,4-1,85 (m, 2 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7 (m, 2 H), 1,6-1,1 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 495,1716 (495,1713)

Elementlerin Analizi: C=55,39(55,86);H=5,77(6,32);N=5,61(5,66);S=6,24(6,48)

Ara Ürün 160: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 160, Ara Ürün 129 ve 240'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8-7,3 (m, 11 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,3 (2dd, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 1,9/1,7 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,3 (m, 2 H), 1,3 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 209: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 209, Ara Ürün 160'tan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8-7,4 (m, 11 H), 4,35 (dd, 2 H), 3,35/3 (2m, 2 H), 3,1/2,7 (2dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2/1,6 (2m, 2 H), 1,75/1,2 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 467,2095 (467,2099)

Elementlerin Analizi: C=67,07(66,94);H=6,46(6,70);N=5,88(6,00)

PR : -8,570 (589 nm, T=19°C, C=0,8)

Ara Ürün 161: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[4-kloro-2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 161, Ara Ürün 129 ve 4-kloro-2-(4-flüorofenil)benzaldehyden yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,5 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,4 (dd, 2 H), 7,29 (t, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5/3,3 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2*m, 2 H), 2,67/2,35 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 44,88, -113,8

ÖRNEK 210: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-kloro-2-(4-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 210, Ara Ürün 161'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,57 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,24 (t, 2 H), 4,4/4,27 (AB, 2 H), 3,38/3,1 (m, 2 H), 3,2/2,85 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,4, -110,5

5 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1455 (469,1454)

Elementlerin Analizi: C=56,27(56,35);H=5,43(5,80);N=5,97(5,97);C1=7,28(7,56)

PR : -28,440 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 162: Tert-bütül (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(4-hidroksifenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

10 Ara Ürün 162, Ara Ürün 129 ve 265'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,6 (si, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 7,12 (td, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,81 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,5/3,3 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,2 (2*m, 2 H), 2,67/2,35 (2*m, 2 H), 2-1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

15

³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 45,1, -114,8

ÖRNEK 211: (3S)-3-(4-aminobütül)-1-[[4-flüoro-2-(4-hidroksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 211, Ara Ürün 162'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (dd, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 7,09 (td, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 4,3/4,16 (AB, 2 H), 3,23/2,98 (m, 2 H), 3/2,7 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 1,96/1,55 (m, 2 H), 1,72/1,21 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 0,95 (m, 2 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 25,4, -113

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1794 (451,1793)

25 Elementlerin Analizi: C=58,16(58,66);H=5,71(6,27);N=6,30(6,22)

PR : -16,520 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

Ara Ürün 163: Tert-bütül (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütül}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 163, Ara Ürün 129 ve 250'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7,05 (td, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3/2,35 (2m, 2 H), 2,8/2,45 (2m, 2 H), 2 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 212: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[4-flüoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 212, Ara Ürün 163'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 4,45 (dd, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,5/3,25 (2m, 2 H), 3,3/3 (2m, 2 H), 3 (m, 2 H), 2,1/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,15 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -110,5

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 439,1905 (439,1910)

Elementlerin Analizi: C=54,79(54,79);H=6,05(6,44);N=12,61(12,78)

10 PR : -18,620 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Ara Ürün 164: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 164, Ara Ürün 129 ve 246'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

15 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,66 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 3,63/3,4 (dd, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,88/2,32 (2m, 2 H), 2,79/2,42 (dd, 2 H), 2,05-1,9 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,39 (s, 18 H), 1,33 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,7-0,4 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm -113,9

20 ÖRNEK 213: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[(4-flüoro-2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 213, Ara Ürün 164'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65 (dd, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,2 (td, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 4,5 (dd, 2 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,3/2,9 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,75 (2m, 2 H), 1,85/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm -110

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 441,1405 (441,1413)

Elementlerin Analizi: C=54,66(54,54);H=5,90(5,95);N=6,35(6,36);S=7,27(7,28)

PR : -13,110 (589 nm, T=19,5°C, C=0,7)

30 Ara Ürün 165: Tert-bütil (3S)-3-{4-bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(2-izokinolin-5-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 165, Ara Ürün 129 ve 216'dan yola çıkarak, yukarıdaki Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,4 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,6-7,4 (m, 3 H), 7,2 (m, 1 H), 7,15 (2*d, 1 H), 3,95-3,7 (m, 2 H), 3,5-3 (m, 4 H), 3,5-3,3 (m, 2 H), 2,7-2,4 (m, 2 H), 2,2 (m, 1 H), 2 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 1,7-1,5 (m, 1 H), 1,5-1,25 (4s, 27 H), 1,1 (t, 3 H), 0,75-0,5 (m, 2 H)

ÖRNEK 214: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-izokinolin-5-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 214, Ara Ürün 165'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,3 (dd, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,85-7,55 (m, 5 H), 7,35 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 4,45-3,8 (4d, 2 H), 3,65-3,05 (m, 2 H), 3,05-2,8 (m, 3 H), 2,7 (m, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,7-1,5 (m, 3 H), 1,35-0,6 (m, 3 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 468,2051 (468,2047)

Elementlerin Analizi: C=64,96(64,23);H=6,08(6,47);N=9,03(8,99)

Ara Ürün 166: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 166, Ara Ürün 129 ve 247'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8-7,9 (m, 3 H), 7,9 (si, 1 H), 7,6-7,5 (m, 4 H), 7,25 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,6/3,4 (dd, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,75/2,3 (2m, 2 H), 2,7/2,2 (2m, 2 H), 1,9/1,75 (2m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,3 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,15 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 215: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[(4-flüoro-2-naftalen-2-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 215, Ara Ürün 166'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,08 (d, 1 H), 8 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,54 (dd, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 4,65-4,2 (m, 2 H), 3,35/3,05 (2m, 2 H), 3,05/2,8 (2m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2/1,65 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 0,9 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 485,2002 (485,2005)

Elementlerin Analizi: C=63,97(64,45);H=6,21(6,24);N=5,93(5,78)

PR : -6,790 (589 nm, T=19°C, C=0,7)

Ara Ürün 167: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[2-(1-benzo tiyofen-2-il)-4-flüorofenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 167, Ara Ürün 129 ve 217'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,75 (d, 1 H), 3,5 (d, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95 (m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 2,45 (dd, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 2,05-1,6 (m, 4 H), 1,42 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 1 H), 0,55 (m, 1 H)

ÖRNEK 216: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(1-benzotiyofen-2-il)-4-flüorofenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 216, Ara Ürün 167'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95/7,9 (2*d, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,4 (s, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 4,55/4,4 (2*d, 2 H), 3,6-3,4 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6-0,85 (m, 5 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 491,1565 (491,1564)

Elementlerin Analizi: C=59,10(58,77);H=5,38(5,75);N=5,84(5,71);S=6,42(6,54)

PR : 0,930 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

10 Ara Ürün 168: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[4-flüoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 168, Ara Ürün 129 ve 248'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,56 (2d, 1 H), 7,29 (2t, 1 H), 7,15 (2d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,5-3,25 (m, 4 H), 3,4 (s, 3 H), 2,9/2,2 (2m, 2 H), 2,65/2,3 (2m, 2 H), 1,95/1,85 (2m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (2s, 18 H), 1,35 (2s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 1,1-0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 217: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[4-flüoro-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)benzil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

20 Örnek 217, Ara Ürün 168'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8 (s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,33 (td, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 4,25/4,18 (AB, 2 H), 3,6/3,2 (2m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,3/3 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,12/1,71 (2m, 2 H), 1,9/1,42 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -109,75

25 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 439,1905 (439,1905)

Elementlerin Analizi: C=54,41(54,79);H=6,12(6,44);N=12,74(12,78)

PR : -27,720 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Ara Ürün 169: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[[4-kloro-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

30 Ara Ürün 169, Ara Ürün 129 ve 4-kloro-2-(4-metilfenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,52 (d, 1 H), 7,4 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 4 H), 7,2 (d, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,5/2,8 (dd, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,75/2,2 (2m, 2 H), 2,65/2,3 (2dd, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,95/1,8 (2m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H)

ÖRNEK 218: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-kloro-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 218, Ara Ürün 169'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,58 (d, 1 H), 7,5 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 4,4/4,25 (AB, 2 H), 3,35/3,1 (2m, 2 H), 3,2/2,81 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,09/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 465,1707 (465,1704)

Elementlerin Analizi: C=60,11(59,42);H=6,34(6,50);N=6,09(6,03)

PR : -26,100 (589 nm, T=20°C, C=0,3)

10 Ara Ürün 170: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-1-[2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-flüorobenzil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 170, Ara Ürün 129 ve 274'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300/400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,05-3,7 (m, 4 H), 3,5-3,3 (2*d, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3-2,2 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2-1,3 (m, 6 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (m, 3 H), 0,85 (m, 2 H)

ÖRNEK 219: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-4-flüorobenzil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 219, Ara Ürün 170'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

20 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (dd, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,3 (dd, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,4 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,3 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 453,2058 (453,2061)

25 Elementlerin Analizi: C=46,18(47,29);H=5,24(5,86);N=10,02(10,50)

PR : -28,200 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

Ara Ürün 171: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[(4-flüoro-2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 171, Ara Ürün 129 ve 234'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (300 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,9 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,35-7,2 (m, 3 H), 6,9 (m, 1 H), 3,9 (dörtlü, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 3,35/3,25 (2*d, 2 H), 2,8-2,4 (m, 3 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,2 (m, 1 H), 1,9-1,6 (m, 3 H), 1,5-1,3 (m, 2 H), 1,45 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 1-0,75 (m, 2 H)

ÖRNEK 220: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[(4-flüoro-2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 220, Ara Ürün 117'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 7 (m, 1 H), 4,6-4 (m, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,8 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 0,95 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 475,1906 (475,1905)

Elementlerin Analizi: C=58,69(58,22);H=5,71(5,95);N=11,94(11,81)

PR : -27,190 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

10 Ara Ürün 172: Tert-bütil (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(2-metoksipiridin-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 172, Ara Ürün 129 ve 249'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,23 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,26 (td, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,85 (si, 1 H), 3,94 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,53/3,34 (dd, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,74/2,24 (2m, 2 H), 2,68/2,37 (2dd, 2 H), 1,93/1,75 (2m, 2 H), 1,86-1,66 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,36 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,19 (2m, 2 H), 0,69/0,61 (t, 3 H)

ÖRNEK 221: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(2-metoksipiridin-4-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

20 Örnek 221, Ara Ürün 172'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,17 (d, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,32 (dd, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45/3,07 (2m, 2 H), 3,17/2,84 (2m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,07 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 466,1905 (466,1902)

25 Elementlerin Analizi: C=56,79(56,77);H=6,15(6,28);N=8,94(9,03)

PR : -9,530 (589 nm, T=19°C, C=1,0)

ÖRNEK 222: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(2-okso-1H-piridin-4-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 222, Ara Ürün 172'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,64 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,29 (td, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,53 (dd, 1 H), 4,3 (dd, 2 H), 3,51/3,15 (2m, 2 H), 3,24/2,95 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,13/1,7 (2m, 2 H), 1,86/1,38 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -109,6

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1745 (452,1745)

35 Elementlerin Analizi: C=56,06(55,87);H=5,96(6,03);N=9,21(9,31)

PR : -10,270 (589 nm, T=19°C, C=0,9)

Ara Ürün 173: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[4-hidroksi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 173, Ara Ürün 129 ve 266'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,4 (s, 1 H), 7,2 (s, 4 H), 7,2 (d, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,7 (t, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,4 (d, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 2,8 (m, 3 H), 2,7 (dd, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,25 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 3 H), 1,35 (2s, 18 H), 1,25 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (m, 2 H)

ÖRNEK 223: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-2-(4-metilfenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 223, Ara Ürün 173'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 4,32/4,19 (AB, 2 H), 3,32/3,05 (2m, 2 H), 3,18/2,77 (2m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,09/1,68 (2m, 2 H), 1,85/1,35 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2-1 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 447,2045 (447,2043)

Elementlerin Analizi: C=62,20(61,87);H=6,77(7,00);N=6,19(6,27)

PR : -32,320 (589 nm, T=20°C, C=0,7)

Ara Ürün 174: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[4-metoksi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 174, Ara Ürün 129 ve 267'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,1 (dd, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 3,9 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 3,35/3,19 (AB, 2 H), 2,7/2,25 (m, 2 H), 2,62/2,1 (m, 2 H), 1,85/1,7 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,3 (s, 9 H), 1,15 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

- 25 ÖRNEK 224: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[4-hidroksi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 224, Ara Ürün 174'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 6,96 (df, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,4/3,02 (m, 2 H), 3,02/2,72 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1/1,6 (m, 2 H), 1,75/1,22 (m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 473,1950 (473,1948)

Elementlerin Analizi: C=58,82(58,47);H=6,00(6,19);N=11,80(11,86)

PR : -34,930 (589 nm, T=18°C, C=0,9)

Ara Ürün 175: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[(4-metoksi-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 175, Ara Ürün 129 ve 268'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8,61 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7 (dd, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49/3,3 (AB, 2 H), 2,73/2,18 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,67/2,3 (m, 2 H), 1,95-1,8 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 1,35 (2s, 18 H), 1,22 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 0,69/0,55 (m, 2 H)

ÖRNEK 225: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-piridin-4-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 225, Ara Ürün 175'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,31/4,2 (AB, 2 H), 3,41/3,05 (m, 2 H), 3,15/2,8 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,09 (m, 2 H)

- 15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1841 (434,1839)

Elementlerin Analizi: C=58,51(58,19);H=5,87(6,51);N=9,77(9,69)

PR : -28,730 (589 nm, T=18°C, C=0,6)

Ara Ürün 176: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-1-[[4-flüoro-2-(3-flüorofenil)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

- 20 Ara Ürün 176, Ara Ürün 129 ve 269'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,52-7,08 (m, 7 H), 3,92 (m, 2 H), 3,51/3,32 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,21 (m, 2 H), 2,69/2,36 (m, 2 H), 2-1,85 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,34 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,18 (m, 3 H), 0,65 (t, 2 H)

- 25 ¹⁹F NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -112/-114

ÖRNEK 226: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[4-flüoro-2-(3-flüorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 226, Ara Ürün 176'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,65 (dd, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,25-7,1 (m, 3 H), 4,4 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,5-3,35 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 453,1748 (453,1749)

Elementlerin Analizi: C=58,06(58,40);H=6,00(6,01);N=6,14(6,19)

- 35 PR : -15,830 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Ara Ürün 177: Tert-bütıl (3S)-3-[4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl]-4-etoksi-1-[(4-hidroksi-2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 177, Ara Ürün 129 ve 255'ten yola çıkarak, yukarıdaki Yöntem F'ye göre elde edilir.

5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,8 (s, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 4 (m, 2 H), 3,5 (d, 1 H), 3,3 (d, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95-2,8 (m, 2 H), 2,4 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,05-1,8 (m, 4 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,3 (m, 2 H), 1,2 (t, 3 H), 0,65 (m, 2 H)

ÖRNEK 227: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksi-2-tiyofen-2-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

10 Örnek 227, Ara Ürün 177'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,55 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 4,45 (d, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 3,55-3,4 (m, 1 H), 3,35-3,25 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,9 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,2 (m, 1 H), 1,1 (m, 1 H)

15 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 439,1450 (439,1451)

Elementlerin Analizi: C=55,29(54,78);H=6,41(6,21);N=6,46(6,39);S=7,06(7,31)

PR : -36,090 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

Ara Ürün 178: Tert-bütıl (3S)-3-[4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl]-4-etoksi-1-[[2-(4-flüorofenil)-4-hidroksifenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

20 Ara Ürün 178, Ara Ürün 129 ve 270'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9,5 (si, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 6,75 (dd, 2 H), 6,6 (d, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,31/3,21 (AB, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,72/2,12 (2*m, 2 H), 2,67/2,3 (2*m, 2 H), 2-1,8 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,18 (t, 3 H), 0,7 (m, 2 H).

³¹P NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm -114,8

ÖRNEK 228: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(4-flüorofenil)-4-hidroksifenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 228, Ara Ürün 178'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,47 (d, 1 H), 7,32 (dd, 2 H), 7,22 (dd, 2 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 4,32/4,2 (AB, 2 H), 3,37/3,05 (m, 2 H), 3,15/2,8 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,09/1,65 (m, 2 H), 1,85/1,35 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,1 (m, 2 H)

¹⁹F NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm -113,5

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1792 (451,1793)

35 Elementlerin Analizi: C=58,29(58,66);H=6,12(6,27);N=6,20(6,22)

PR : -36,630 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

Ara Ürün 179: Tert-bütıl (3S)-3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-1-[[2-(3,4-dimetoksi fenil)-4-hidroksifenil]metil]-4-etoksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilat

Ara Ürün 179, Ara Ürün 129 ve 256'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 9,4 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,7 (dd, 1 H), 6,6 (dd, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 3,8 (2s, 6 H), 3,4/3,25 (2d, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 2,8 (m, 1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,3 (dd, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,8 (m, 3 H), 1,4/1,25 (2m, 2 H), 1,4 (s, 18 H), 1,35 (s, 9 H), 1,2 (t, 3 H), 0,75 (beşli, 2 H)

ÖRNEK 229: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(3,4-dimetoksifenil)-4-hidroksifenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 229, Ara Ürün 179'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,05 (s, 1 H), 7-6,85 (dd;d, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,25 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 3,75 (s, 6 H), 3,2 (d, 1 H), 3,05 (d, 1 H), 3-2,85 (m, 1 H), 2,8-2,65 (m, 1 H), 2,45-2,25 (m, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 2 H), 1,65 (m, 1 H), 1,3-1,15 (m, 3 H), 0,9 (m, 1 H), 0,8 (m, 1 H)

- 15

ESI/FIA/HR ve MS/MS : ESI-HR +/- : [M+H]⁺ = 493,2098 (493,2098)

Elementlerin Analizi: C=58,52(58,53);H=6,32(6,75);N=5,48(5,69)

PR : -32,470 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

ÖRNEK 230: (3S)-3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-1-[(4-hidroksifenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 20

Örnek 230, Ara Ürün 129 ve 4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D2O) δ ppm 7,32 (d, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 4,2 merkezlenmiş (AB, 2 H), 3,7/3,28 (2m, 2 H), 3,45/3,05 (2dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,21/1,75 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,22/1,1 (2m, 2 H)

- 25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 357,1577 (357,1574)

Elementlerin Analizi: C=54,12(53,93);H=6,96(7,07);N=7,93(7,86)

PR : -56,580 (589 nm, T=20°C, C=1,0)

ÖRNEK 231: (3S)-3-(4-aminobütıl)-1-[[2-(4-klorofenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 30

Örnek 231, Ara Ürün 129 ve 2-(4-klorofenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D2O) δ ppm 7,59 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 4,33 (AB, 2 H), 3,39/3,08 (2m, 2 H), 3,15/2,83 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,07/1,62 (2m, 2 H), 1,83/1,34 (2m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,06 (m, 2 H)

- 35

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1541 (451,1553)

Elementlerin Analizi: C=58,91(58,60);H=6,12(6,26);N=5,85(6,21)

PR: -10,140 (589 nm,T=20°C,C=0,8)

ÖRNEK 232: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-[2-metil-5-(triflüorometil)pirazol-3-il]fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 5 Örnek 232, Ara Ürün 129 ve 2-[1-metil-3(triflüorometil)-1H-pirazol-5-il]benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,63/7,46 (m, 4 H), 6,81 (s, 1 H), 4,21 (AB, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5/3,19 (2m, 2 H), 3,26/3 (2m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,15/1,69 (2m, 2 H), 1,87/1,4 (2m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,11 (m, 2 H)

- 10 ¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -61,8

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 489,1869 (489,1878)

Elementlerin Analizi: C=51,64(51,64);H=6,03(5,78);N=11,47(11,47)

PR: -27,030 (589 nm,T=20°C,C=0,9)

ÖRNEK 233: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[[2-(triflüorometil)fenil]metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 233, Ara Ürün 129 ve 2-triflüorometilbenzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,88-7,6 (m, 4 H), 4,51 (AB, 2 H), 3,69/3,43 (2m, 2 H), 3,48/3,25 (2m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,22/1,78 (2m, 2 H), 1,93/1,49 (2m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,23/1,09 (2m, 2 H)

- 20 ¹⁹F NMR : (300 MHz, D₂O) δ ppm -58,3

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 409,1492 (409,1499)

Elementlerin Analizi: C=49,52(50,00);H=5,85(5,92);N=7,00(6,86)

PR: -38,120 (589 nm,T=20°C,C=1,0)

- 25 ÖRNEK 234: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[(4-flüoro-2-pirimidin-5-ilfenil)metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 234, Ara Ürün 129 ve 4-flüoro-(2-pirimidin-5-il)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 9,2 (s, 1 H), 8,82 (s, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,35 (td, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 4,38/4,28 (2*d, 2 H), 3,5/3,15 (2*m, 2 H), 3,25/2,9 (2*m, 2 H), 2,9 (t, 2 H), 2,1/1,6 (2*m, 2 H), 1,85/1,6 (2*m, 2 H), 1,6/1,1 (2*m, 2 H), 1,38/1,1 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 437,1740 (437,1753)

Elementlerin Analizi: C=54,96(55,04);H=4,82(6,00);N=12,78(12,84)

PR: -23,070 (589 nm, T=20°C, C=1,1)

ÖRNEK 235: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 235, Ara Ürün 129 ve 280'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,35 (m, 4 H), 7,65 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 4,25/4,15 (dd, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,3/3 (dd, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15/1,7 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 421,1998 (421,2004)

Elementlerin Analizi: C=57,19(57,13);H=7,08(6,95);N=13,43(13,33)

- 10 PR : -29,970 (589 nm,T=19,5°C,C=1,0)

ÖRNEK 236: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(2-metilpirazol-3-il)fenil] metil] -4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 236, Ara Ürün 129 ve 277'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,39 (td, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,5 (d, 1 H), 4,25/4,13 (AB, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,48/3,18 (m, 2 H), 3,29/3 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,17/1,7 (m, 2 H), 1,9/1,41 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 439,1903 (439,1905)

Elementlerin Analizi: C=54,74(54,79);H=6,38(6,44);N=12,57(12,78)

- 20 PR : -26,790 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

ÖRNEK 237: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilfenil)metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 237, Ara Ürün 129 ve 227'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,98 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,52 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45/3,1 (2*m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,12/1,55 (2*m, 2 H), 1,8/1,55 (2*m, 2 H), 1,55/0,95 (2*m, 2 H), 1,28/0,95 (2*m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 457,1993 (457,1999)

- 30 Elementlerin Analizi: C=60,73(60,52);H=6,00(6,40);N=12,29(12,27)

PR : -33,550 (589 nm,T=19°C,C=0,9)

ÖRNEK 238: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(3-hidroksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 238, Ara Ürün 129 ve 254'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

35

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,5-3,3 (m, 1 H), 3,25-3 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

5 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,1794 (451,1793)

Elementlerin Analizi: C=58,81(58,66);H=5,81(6,27);N=6,19(6,22)

PR : -19,520 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

ÖRNEK 239: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(6-metoksipiridin-3-il)fenil] metil] -4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

10 Örnek 239, Ara Ürün 129 ve 4-flüoro-2-(6-metoksi-3-piridinil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,1 (d, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,4/4,3 (2 d, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 3,2 (dd, 1 H), 3,1 (m, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

15

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 466,1903 (466,1902)

Elementlerin Analizi: C=57,18(56,77);H=6,17(6,28);N=9,05(9,03)

PR : -11,850 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

ÖRNEK 240: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[2-(6-hidroksipiridin-3-il)fenil] metil] -4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

20

Örnek 240, Ara Ürün 129 ve 2-(6-metoksi-3-piridinil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,55-7,4 (2 m, 4 H), 6,7 (d, 1 H), 4,4 (2 d kömür, 2 H), 3,5 (m, 1 H), 3,3 (dd, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 434,1840 (434,1839)

Elementlerin Analizi: C=58,14(58,19);H=6,38(6,51);N=9,60(9,69)

PR : -8,440 (589 nm, T=20°C, C=0,8)

ÖRNEK 241: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(6-hidroksipiridin-3-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

30

Örnek 241, Ara Ürün 129 ve 4-flüoro-2-(6-metoksi-3-piridinil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (dd, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,3 (td, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 6,7 (d, 1 H), 4,35 (2 d kömür, 2 H), 3,5 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 3 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (beşli, 2 H), 1,4 (m, 1 H), 1,1 (m, 2 H)

35

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 452,1746 (452,1745)

Elementlerin Analizi: C=55,62(55,87);H=5,85(6,03);N=9,16(9,31)

PR: -7,630 (589 nm,T=20°C,C=0,7)

ÖRNEK 242: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-2-(6-metokspiridin-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 5 Örnek 242, Ara Ürün 129 ve 230'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,95 (d, 1 H), 7,6 (dd, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 6,7 (d, 1 H), 4,2-4,1(2d., 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,3-2,95 (2m, 2 H), 3,1-2,7 (2m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 2,0-1,5 (2m, 2 H), 1,75-1,25 (2m, 2 H), 1,5 (m, 2 H), 1,0 (m, 2 H)

- 10 Elementlerin Analizi: C=56,79(57,01);H=6,62(6,52);N=8,99(9,07)

PR: -27,320 (589 nm,T=20°C,C=0,8)

ÖRNEK 243: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-okso-1,3-dihidrobenzimidazol-5-il)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 15 Örnek 243, Ara Ürün 129 ve 2-okso-1,3-dihidrobenzotiyazol-5-karbaldehitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,25 (s, 1 H), 7,2 (m, 2 H), 4,45 (d, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,8-3,65 (m, 1 H), 3,55-3,4 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,1 (dd, 1 H), 2,95 (m, 2 H), 2,3-2,15 (m, 1 H), 2-1,85 (m, 1 H), 1,85-1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,55-1,4 (m, 1 H), 1,3-1 (m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 397,1635 (397,1635)

- 20 ÖRNEK 244: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(6-metokspiridin-2-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 244, Ara Ürün 129 ve 231'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,2 (t, 1 H), 7,8 (dd, 1 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,2 (d, 1 H), 4,7 (d, 1 H), 4,5 (d, 1 H), 4,2 (s (+m, 3 H), 3,9 (m, 1 H), 3,6 (m, 3 H), 3,2 (t (+m, 2 H), 2,6 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,7 (m, 1 H), 1,4/1,3 (2m, 2 H)

¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -110,9

ESI/FIA/HR ve MS/MS: [M+H]⁺ = 466,1901 (466,1902)

Elementlerin Analizi: C=57,09(56,77);H=6,16(6,28);N=8,87(9,03)

- 30 PR: -69,790 (589 nm,T=19°C,C=0,8)

ÖRNEK 245: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(1,3-tiyazol-2-il)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 245, Ara Ürün 129 ve 232'den yola çıkarak, yukarıda açıklanan Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 35 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8 (d, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 7,7 (dd, 1 H), 7,3 (td, 1 H), 4,5 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,15 (dd, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,3 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H),

- 1,55 (m, 3 H), 1,2 (m, 1 H), 1 (m, 1 H)
¹⁹F NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm -109
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 442,1358 (442,1360)
Elementlerin Analizi: C=51,13(51,69);H=5,30(5,71);N=9,42(9,52);S=7,25(7,26)
- 5 PR : -99,540 (589 nm,T=18°C,C=0,8)
- ÖRNEK 246: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-2-(3-metilimidazol-4-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit, bromhidrat
 Örnek 246, Ara Ürün 129 ve 276'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- 10 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,2 (dd, 1 H), 7 (d, 1 H), 4,4 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,6 (s, 3 H), 3,55-3,2 (2 m, 2 H), 3,1 (m, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 2 H), 1,6 (m, 3 H), 1,25 (2 m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 437,1947 (437,1948)
Elementlerin Analizi: C=39,13(40,15);H=5,22(5,22);N=8,85(9,37)
- 15 PR : -15,390 (589 nm, T=21°C, C=1,0)
- ÖRNEK 247: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-1-[[4-hidroksi-2-(2-metilpirazol-3-il)fenil]metil]-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
 Örnek 247, Ara Ürün 129 ve 4-hidroksi-2-(2-metilpirazol-3-il)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- 20 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,63 (s, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 4,18/4,05 (2m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,45/3,15 (2m, 2 H), 3,26/2,95 (2dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,15/1,68 (2m, 2 H), 1,9/1,4 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,2/1,1 (2m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 437,1947 (437,1948)
Elementlerin Analizi: C=55,22(55,04);H=6,48(6,70);N=12,72(12,84)
- 25 PR : -44,210 (589 nm,T=20°C,C=1,0)
- ÖRNEK 248: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(3,4-dimetoksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit
 Örnek 248, Ara Ürün 129 ve 2-(3,4-dimetoksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.
- 30 ¹H NMR: (300 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (dd, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,1 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,9 (dd, 1 H), 4,45/4,3 (2 d, 2 H), 3,85 (2 s, 6 H), 3,35/3,1 (2 m, 2 H), 3,1/2,9 (m + dd, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,1/1,65 (2 m, 2 H), 1,85/1,35 (2 m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,05 (m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 477,2147 (477,2149)
Elementlerin Analizi: C=60,13(60,50);H=6,84(6,98);N=5,68(5,88)
- 35 PR : -21,710 (589 nm,T=18°C,C=1,0)

ÖRNEK 249: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-4-hidroksifenil]metil] -4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 249, Ara Ürün 129 ve 275'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,55 (d, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,15 (si, 2 H), 3,65-3,5 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,35 (m, 1 H), 3,2 (m, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,95 (t, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 1 H), 1,35-1,05 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 451,2102 (451,2105)

- 10 Elementlerin Analizi: C=46,98(47,47);H=6,05(6,07);N=10,40(10,54)

PR : -37,730 (589 nm, T=20,5°C, C=1,0)

ÖRNEK 250: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[2-(2,3-dimetilimidazol-4-il)fenil] metil] -4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 250, Ara Ürün 129 ve 226'dan yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75-7,45 (m, 4 H), 7,45 (s, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,5/3,2 (2m, 2 H), 3,4/3,1 (m, 2 H), 3,4 (s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,1/1,7 (2m, 2 H), 1,9/1,45 (2m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,25/1,1 (2m, 2 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 435,2179 (435,2161)

- 20 Elementlerin Analizi: C=49,57(50,37);H=5,92(5,88);N=9,92(10,21)

PR : -23,310 (589 nm, T=20°C, C=0,9)

ÖRNEK 251: (3S)-3-(4-aminobütil)-1-[[4-flüoro-2-(4-flüoro-3-hidroksifenil)fenil]metil]-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

Örnek 251, Ara Ürün 129 ve 4-flüoro-2-(4-flüoro-3-hidroksifenil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

- 25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,6 (d, 1 H), 7,25 (2*m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,8 (m, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 4,3 (d, 1 H), 3,5-3,35 (m, 1 H), 3,2-3,05 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,2-1 (m, 2 H)

- 30 ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 469,1696 (469,1698)

Elementlerin Analizi: C=56,82(56,41);H=5,77(5,81);N=6,02(5,98)

PR : -12,950 (589 nm, T=21°C, C=1,0)

ÖRNEK 252: (3S)-3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-piridin-4-ilfenil)metil]-1,4-azafosfinan-3-karboksilik asit

- 35 Örnek 252, Ara Ürün 129 ve 2-(4-piridinil)benzaldehyitten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem F ve D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,6 (d, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H), 4,42/4,3 (dd, 2 H), 3,44/3,09 (dd, 2 H), 3,18/2,88 (dd, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,09/1,64 (2*m, 2 H), 1,85/1,35 (2*m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H)

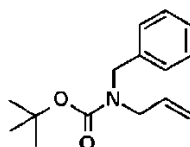
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 418,1897 (418,1895)

5 Elementlerin Analizi: C=61,00(60,42);H=6,62(6,76);N=10,20(10,07)

PR : -17,980 (589 nm,T=28°C,C=0,9)

Yöntem H: Azafosfepanların sentezi

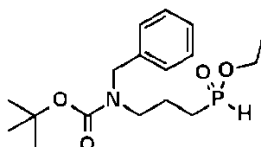
Ara Ürün 180:



- 10 %60'lık NaH (11,45 g, 285 mmol, 1,5 eşd)'in THF (100 mL) içindeki ve argon atmosferi altındaki süspansiyonu üzerine, *N*-Boc alilamin (30 g, 190 mmol)'ün THF (170 mL) içindeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Karışım 1 saat 30 dakika süreyle temas etmesi için bırakılır, ardından benzil bromürün (34 mL, 285 mmol, 1,5 eşd) THF (30 mL) içindeki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon ortamı 48 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. THF düşük basınç altında buharlaştırılır ve buğu DCM (10 mL) ile alınır, buz-su banyosu içinde soğutulur,
- 15 ardından yavaş yavaş H₂O (100 mL) üzerine dökülür. Organik fazın dekantasyonu yapılır, sulu faz DCM (2 x 100 mL) ile tekrar özütlenir. Birleştirilen organik fazlar H₂O (2 x 50 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ardından buharlaştırılır. Elde edilen kalıntı, seçici olarak heptan/DCM (50:50 ila 0:100) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle
- 20 saflaştırılır. Ara Ürün 180, renksiz bir yağ halinde (39,8 g, 160,92 mmol) %85 verimle elde edilir.

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,65 (t, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 5,75 (m, 1 H), 5,1 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H)

Ara Ürün 181:



25

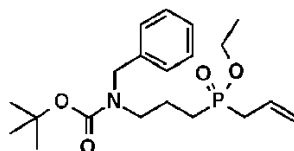
- Hipofosforöz asidin (11,42 g, 173 mmol, 2 eşd) asetonitril (224 mL) içindeki çözeltisinin üzerine 0°C'de argon atmosferi altında, damla damla tetraetoksisilan (38,35 mL, 173 mmol, 2 eşd) ilave edilir. Ortam sıcaklığına döndükten sonra, reaksiyon ortamına (argon ile gazı alınmış), Ara Ürün 180'in (21,4 g, 86,5 mmol) MeCN (44,7 mL) içindeki çözeltisi, Xantphos (0,55 g, 11 mmol) ve ardından Pd₂dba₃ (0,396 g, 5 mmol) ilave edilir. Karışım geri akımda
- 30

16 saat süreyle ısıtılır. Düşük basınç altında konsantre edildikten sonra, elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/EtOH (95:5 ila 90:10) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 181, renksiz bir yağ halinde (10,1 g, 29,58 mmol) % 34 verimle elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 (t, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 6,95 (d, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 1,65 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,21 (t, 3 H)

³¹P NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 40,7

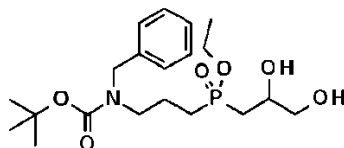
Ara Ürün 182:



- 10 Ara Ürün 181 (10,1 g, 29,6 mmol) THF (100 mL) içindeki, gazı daha önce argonla alınmış çözeltisinin üzerine, LiHMDS 1M'in THF içindeki (29,6 mL, 29,6 mmol, 1 eşd) çözeltisi ilave edilir. 30 dakika süreyle -70°C'de çalkalandıktan sonra, alil bromür (2,56 mL, 29,6 mmol, 1 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 2 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından sulu doymuş NH₄Cl çözeltisinin üzerine dökülür. Karışım DCM (3 x 100 mL) ile özütlenir, organik faz H₂O (2 x 100 mL) ile yıkanır, Na₂SO₄ ile kurutulur. Düşük basınç altında konsantre edildikten sonra, elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/EtOH (% 100 ila 90:10) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Beklenen Ara Ürün 182, renksiz bir yağ halinde (9,3 g, 24,3 mmol) % 82 verimle elde edilir.10).

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,4-7,2 (m, 5 H), 5,2 (m, 1 H), 5,18 (2dd, 2 H), 4,4 (s, 2 H), 3,91 (dörtlü, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 2,6 (dd, 2 H), 1,6 (m, 4 H), 1,4 (si, 9 H), 1,2 (t, 3 H)

Ara Ürün 183:

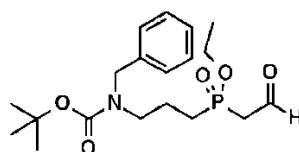


- Ara Ürün 182 (9,3 g, 24,3 mmol) ve 4-metilmorfolin N-oksidin (3,14 g, 26,7 mmol, 1,1 eşd) 100 mL aseton/H₂O (2:1) karışımı içindeki çözeltisinin üzerine H₂O içindeki % 4'lük OsO₄ çözeltisi (4,64 mL, 0,73 mmol) ortam sıcaklığında damla damla ilave edilir. Reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından H₂O (100 mL) içindeki % 10'luk sodyum metabisülfite çözeltisi üzerine dökülür. Karışım AcOEt (2 x 100 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir ve H₂O (1 x 100 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Ara Ürün 183 (9,8 g, 23,58 mmol) başka bir saflaştırma yapılmadan koyu renkli bir yağ halinde % 97 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,35-7,2 (m, 5 H), 4,8/4,78 (2d, 1 H), 4,65 (2t, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,35-3,2 (m, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 1,9/1,7 (m, 2 H), 1,63 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,17 (t, 3 H)

³¹P NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 58,6/57,7

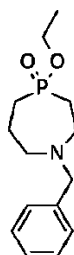
5 Ara Ürün 184:



Ara Ürün 183 (9,79 g, 23,5 mmol)'ün 320 mL THF/H₂O (3:1) karışımı içindeki çözeltisinin üzerine, ortam sıcaklığında, bölümler halinde sodyum periyodat (20,16 g, 94,25 mmol, 4 eşd) ilave edilir. Çalkalamaya 72 saat süreyle ortam sıcaklığında devam edilir. Ardından, reaksiyon ortamı AcOEt (2 x 150 mL) ile özütlenir, organik fazlar birleştirilir ve H₂O (1 x 100 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Ara Ürün 184 (8,13 g, 21,2 mmol) başka bir saflaştırma yapılmadan bir yağ halinde % 90 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 9,6 (m, 1 H), 7,35-7,2 (m, 5 H), 4,38 (s, 2 H), 4-3,75 (m, 2 H), 3,25 (dd, 2 H), 3,15 (m, 2 H), 1,65 (m, 4 H), 1,4 (m, 9 H), 1,2 (m, 3 H)

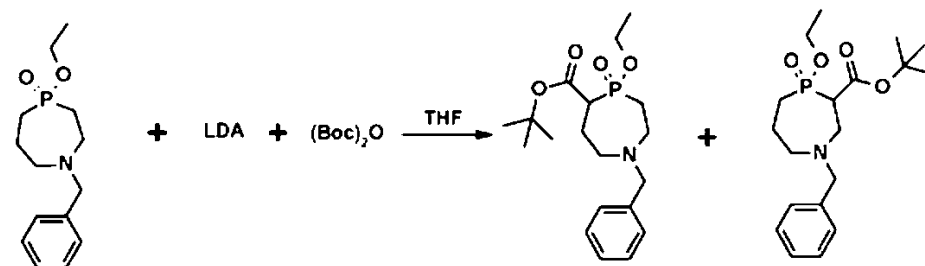
Ara Ürün 186:



Ara Ürün 184 (8,13 g, 21,2 mmol)'ün HCl 2N (53 mL, 106 mmol, 5 eşd) içindeki çözeltisi 4 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Reaksiyon karışımı vakum altında konsantre edilerek Ara Ürün 185'e ulaşılır, bu da başka bir saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanılır. Ara Ürün 185, DCM (150 mL) içinde çözelti haline getirilir ve 1 saat süreyle MgSO₄ (10 g) ile çalkalanır. Ardından, NaBH(OAc)₃ (6,75 g, 31,8 mmol, 1,5 eşd) bölümler halinde 0°C'de ilave edilir ve reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Çözünmeyen maddelerin süzülmesinden sonra, organik faz % 10'luk sulu NaHCO₃ (2 x 100 mL) ve ardından H₂O (1 x 100mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur. Düşük basınç altında konsantre edildikten sonra, elde edilen kalıntı seçici olarak DCM/EtOH (98:2 ila 94:6) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Beklenen ürün, renksiz bir yağ halinde (1,9 g, 7,1 mmol) % 33 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 3,9 (dörtlü, 2 H), 3,7 (s, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 2-1,6 (m, 6 H), 1,2 (t, 3 H)

³¹P NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 62

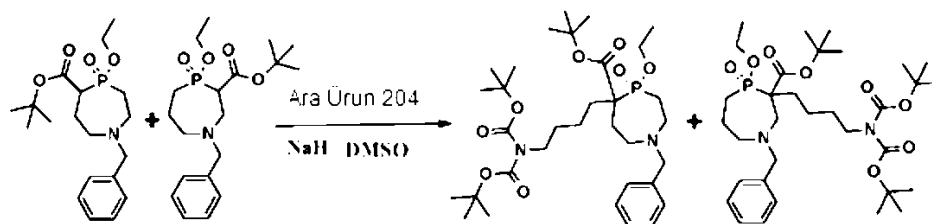


Ara Ürün 186

Ara Ürün 187

Ara Ürün 188

- 5 Ara Ürün 186 (1,9 g, 7,1 mmol)'ün THF (18 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, -78°C'de, argon atmosferi altında, LDA 2N'in THF içindeki çözeltisi (5,33 mL, 10,6 mmol, 1,5 eşd) damla damla ilave edilir. 30 dakika sonra, THF (9 mL) içinde çözünmüş *di*-*tert*-bütil dikarbonat (2,17 g, 9,95 mmol, 1,4 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı, sıcaklık -78°C'de tutularak 1 saat 30 dakika süreyle çalkalanır. 1,5 eşd THF içinde LDA 2N (5,33 mL, 10,6 mmol) damla damla
- 10 ilave edilir. 2 saat sonra, reaksiyon ortamı sulu NH₄Cl çözeltisi (10 mL) ve ardından AcOEt (10 mL) ile soğukta hidroliz edilir. Ortam sıcaklığına dönüldükten sonra, reaksiyon ortamı AcOEt (2 x 100 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, H₂O (100 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/THF (% 100 ila 70:30) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş
- 15 kromatografisiyle saflaştırılır. Beklenen Ara Ürün 187 ve 188, yağlı bir karışım halinde (1,7g, 4,62 mmol) % 63 verimle elde edilir.



Ara Ürün 187 Ara Ürün 188

Ara ürün 189

Ara Ürün 190

- Ara Ürün 204 (1,74 g, 4,94 mmol, 1,1 eşd)'in DMSO (10 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, argon altında, 10°C'de, bölümler halinde % 60'lık NaH (0,287 g, 7,18 mmol, 1,6 eşd) ilave edilir. Ardından, Ara Ürün 187 ve 188 (1,65 g, 4,49 mmol)'ün DMSO (5,9 mL) içindeki çözeltisi süspansiyonun üzerine ilave edilir ve karışım 6 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Daha sonra, reaksiyon ortamı sulu NH₄Cl çözeltisiyle (30 mL) hidroliz edilir ve AcOEt (2 x 50 mL) ile özütlenir. Organik faz H₂O (2 x 50 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde
- 20

kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/AcOEt (90:10 ila 50:50) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 189 (0,342 g, 0,54 mmol) ve Ara Ürün 190 (1 g, 1,6 mmol), diastereoizomerlerin bir karışımı olarak, sırasıyla, % 36 ve % 12 verimlerle elde edilir.

- 5 ÖRNEK 253: 5-(4-aminobütil)-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfepan-5-karboksilik asit
Ara Ürün 189 (0,342 g, 0,54 mmol)'ün DCM (4 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, argon altında ve ortam sıcaklığında, damla damla TMSBr (0,87 mL, 6,6 mmol, 12 eşd) ilave edilir. Karışım 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Kalıntı MeOH (20 mL) ile alınır ve 20 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, sonra
- 10 kuruluğa kadar buharlaştırılır. Buğu, DCM (4 mL) içinde çözelti haline getirilir ve triflüoroasetik asit (0,81 mL, 10,9 mmol, 20 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 10 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 253 (0,11 g, 0,31 mmol) beyaz katı bir madde halinde % 57 verimle elde edilir.

- 15 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,42 (s, 5 H), 4,32 (AB, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,9 (m, 2 H), 2,1-1 (m, 10 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 40,25

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1780 (355,1786)

Elementlerin Analizi: C=57,16(57,62);H=7,28(7,68);N=7,83(7,90)

- 20 ÖRNEK 254 : 3-(4-aminobütil)-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfepan-3-karboksilik asit
Ara Ürün 190 (1 g, 1,61 mmol)'ün DCM (5 mL) içindeki çözeltisinin üzerine, argon altında ve ortam sıcaklığında, damla damla TMSBr (2,53 mL, 19,2 mmol, 12 eşd) ilave edilir. Karışım 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Kalıntı MeOH (20 mL) ile alınır ve 20 dakika süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, sonra
- 25 kuruluğa kadar buharlaştırılır. Buğu, DCM (4 mL) içinde çözelti haline getirilir ve triflüoroasetik asit (2,37 mL, 32 mmol, 20 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 10 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 254 (0,34 g, 0,96 mmol) beyaz katı bir madde halinde % 60 verimle elde edilir.

- 30 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,5 (m, 5 H), 4,35 (m, 2 H), 3,75-3,1 (m, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 2,15-1,4 (m, 4 H), 2,1 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,35/1,2 (m)+(m, 1+1 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 355,1780 (355,1786)

Elementlerin Analizi: C=57,16(57,62);H=7,28(7,68);N=7,83(7,90)

ÖRNEK 255: 5-(5-aminopentil)-1-benzil-4-hidroksi-4-okso-1,4-azafosfepan-5-karboksilik asit

Örnek 255, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat Ara Ürün 204 yerine Ara Ürün 206 kullanılarak elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,54 (m, 5H), 4,41/4,34 (d)+(d, 1+1 H), 3,7/3,63 (m)+(m, 1+1 H), 3,51/3,22 (m)+(m, 1+1 H), 2,99 (t, 2H), 2,16/1,58 (m)+(m, 1+1 H), 2,14/1,51 (m)+(m, 1+1 H), 2,11/1,82 (m)+(m, 1+1 H), 1,67 (beşli, 2H), 1,39 (beşli, 2H), 1,35/1,18 (m)+(m, 1+1 H)

¹³C NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 129,4, 61, 54,7, 51,8, 39,1, 32,3, 29,4, 26, 26, 25,8, 23,

³¹P NMR: (500 MHz, D₂O) δ ppm 37

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 369,1955 (369,1943)

10 Elementlerin Analizi: C=58,53(58,68);H=7,80(7,93);N=7,51(7,60)

Ara Ürün 191: Tert-bütıl 5-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilat

Ara Ürün 191, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 3-fenilbenzil bromür kullanılarak elde edilir.

15 ¹H NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,65 (d, 2 H), 7,63 (t, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,46 (t, 2 H), 7,41 (t, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 3,69/3,63 (2*d, 2 H), 3,44 (t, 2 H), 2,83/2,71 (2*m, 2 H), 2,8/2,67 (2*m, 2 H), 2,21/1,6 (2*m, 2 H), 2,12/1,88 (2*m, 2 H), 1,9/1,67 (2*m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,41 (s, 18 H), 1,39 (s, 9 H), 1,22 (t, 3 H), 1,22/0,99 (2*m, 2 H)

20 ¹³C NMR: (400/500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 129,1, 128,9, 127,9, 127,6, 127, 126,7, 125,4, 61,5, 60,3, 50,8, 48,2, 45,8, 31,2, 31,2, 29, 28,3, 28, 28, 21,6, 16,6

ÖRNEK 256 : 5-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilik asit

Örnek 256, Ara Ürün 191'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

25 ¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8-7,4 (m, 9 H), 4,45/4,35 (d, 2 H), 3,7-3,2 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 2,2-1,75 (m, 4 H), 1,6-1,2 (m, 6 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2092 (431,2094)

Elementlerin Analizi: C=63,35(64,17);H=6,85(7,26);N=6,42(6,51)

30 Ara Ürün 192: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil}-4-etoksi-4-okso-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilat

Ara Ürün 192, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 3-fenilbenzil bromür kullanılarak elde edilir.

35 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,7 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,5 (t, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,32 (t, 1 H), 4,06 (m, 2 H), 4,01/3,8 (2*d, 2 H), 3,45 (t, 2 H), 3,32/2,76 (dd, 2 H), 2,62-2,45 (m, 2 H), 2-1,3 (m, 8 H), 1,4/1,1 (2*m, 2 H), 1,4 (s, 27 H), 1,25 (t, 3 H)

ÖRNEK 257: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(3-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilik asit

Örnek 257, Ara Ürün 192'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,8-7,4 (m, 9 H), 4,45/4,35 (d, 2 H), 3,6-3,25 (m, 4 H), 2,8 (m, 2 H), 2,1-1,9 (m, 4 H), 1,75-1,1 (m, 6 H)

³¹P NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 86

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2095 (431,2094)

Elementlerin Analizi: C=63,89(64,17);H=6,92(7,26);N=6,50(6,51)

Ara Ürün 193: Tert-bütil 3-{4-bis(tert-bütoksikarbonil)amino}bütil-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilat

Ara Ürün 193, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 4-fenilbenzil bromür kullanılarak elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d₆) δ ppm 7,7-7,55 (2d, 4 H), 7,5 (m, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 4,1 (m, 2 H), 3,95 (d, 1 H), 3,8 (d, 1 H), 3,45 (t, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2-1,35 (m, 9 H), 1,4 (3s, 27 H), 1,25 (t, 3 H), 1,25 (m, 1 H), 1,1 (m, 1 H)

ÖRNEK 258: 3-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilik asit

Örnek 258, Ara Ürün 193'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7 (2d, 4 H), 7,5 (t+d, 4 H), 7,4 (td, 1 H), 4,35 (2d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 4 H), 2,85 (m, 2 H), 2,15-1 (m, 10 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : ESI-HR +/- : [M+H]⁺ = 431,2093 (431,2094)

Elementlerin Analizi: C=63,92(64,17);H=7,15(7,26);N=6,47(6,51)

Ara Ürün 62: Tert-bütil 5-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütil-4-etoksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilat

Ara Ürün 62, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 4-fenilbenzil bromür kullanılarak elde edilir.

ÖRNEK 259: 5-(4-aminobütil)-4-hidroksi-4-okso-1-[(4-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilik asit

Örnek 259, Ara Ürün 62'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,75 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 4,45/4,35 (2d, 2 H), 3,75-3,1 (m, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 2,2-1,85 (m, 3 H), 1,8 (m, 1 H), 1,7-1,05 (m, 6 H)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : EI-HR : [M+H]⁺ = 431,2093 (431,2094)

Elementlerin Analizi: C=64,46(64,17);H=7,17(7,26);N=6,46(6,51)

Ara Ürün 194: Tert-bütıl 3-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-fenil fenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilat

Ara Ürün 194, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 2-fenil benzil bromür kullanılarak elde edilir.

- 5 ¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,88 (d, 1 H), 7,48-7,2 (m, 5 H), 7,35 (m, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,9/3,7 (2*d, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 3,2/2,65 (dd, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 2-1,5 (m, 6 H), 1,42 (s, 18 H), 1,4 (m, 2 H), 1,4 (s, 9 H), 1,25 (t, 3 H), 1,15/1 (2*m, 2 H)

ÖRNEK 260: 3-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-3-karboksilik asit

- 10 Örnek 260, Ara Ürün 194'ten yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (400 MHz, D₂O) δ ppm 7,7-7,3 (m, 9 H), 4,45 (d, 1 H), 4,4 (d, 1 H), 3,25-3 (m, 4 H), 2,95 (q, 2 H), 1,95-1,5 (m, 5 H), 1,65 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,3-1,05 (m, 2 H)
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2094 (431,2094)
Elementlerin Analizi: C=63,81(64,17);H=7,03(7,26);N=6,45(6,51)

- 15 Ara Ürün 67: Tert-bütıl 5-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]bütıl}-4-etoksi-4-okso-1-[(2-fenil fenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilat

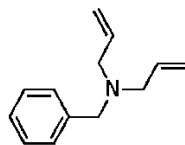
Ara Ürün 67, yukarıda açıklanmış Yöntem H'ya göre, fakat benzil bromür yerine 2-fenilbenzil bromür kullanılarak elde edilir.

ÖRNEK 261: 5-(4-aminobütıl)-4-hidroksi-4-okso-1-[(2-fenilfenil)metil]-1,4-azafosfepan-5-karboksilik asit

- 20 Örnek 261, Ara Ürün 67'den yola çıkarak, yukarıda açıklanmış Yöntem D'ye göre elde edilir.
¹H NMR: (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 7,63/7,61 (m, 1 H), 7,54-7,45 (m, 4 H), 7,44 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,33/7,31 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 3,48-2,77 (m, 4 H), 2,94 (m, 2 H), 2,05/1,42 (m, 2 H), 2,03/1,43 (m, 2 H), 2,01/1,66 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,33/1,14 (m, 2 H)
25 ¹³C NMR: (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 178,5, 143,3, 130,4, 129,4, 129,3, 129,2, 128,7, 127,7, 57,8, 55,1/51,6, 38,8, 31,7, 28,9, 26,3, 25,9, 20,5
³¹P NMR: (300/500 MHz, D₂O) δ ppm 36,5
ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 431,2095 (431,2094)
Elementlerin Analizi: C=63,81(64,17);H=7,14(7,26);N=6,45(6,51)

- 30 ÖRNEK 262'nin hazırlanışı:

Ara Ürün 195

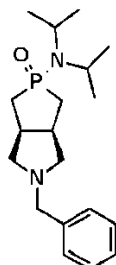


Benzilamin (3 g, 28 mmol) ve paladyum asetatın (0,31 g, 1,4 mmol) THF (64 mL) içindeki, gazı 30 dakika süreyle argonla alınmış çözeltisinin üzerine, art arda, alilik alkol (15,27 mL,

224 mmol, 8 eşd), trietilboran (6,4 mL, 6,39 mmol, 0,23 eşd) ve tribütilfosfor (1,17 mL, 5,6 mmol, 0,2 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamının gazı 15 dakika süreyle argonla alınır ve 20 saat süreyle 70°C'de ısıtılır. Ortam düşük basınç altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak DCM/AcOEt (%100 ila 95:5) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 195 (3,45 g, 18,4 mmol) bir yağ halinde %66 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,3 (m, 5H), 5,9 (m, 2 H), 5,15 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,1 (s, 4H)

Ara Ürün 196:

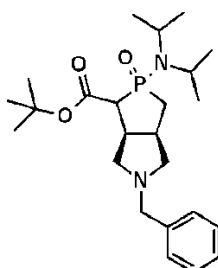


10 Alüminyum klorürün (3,27 g, 24,6 mmol, 2 eşd) DCM (41,5 mL) içindeki -20°C'deki ve argon atmosferi altındaki süspansiyonu üzerine, diizopropilamino-fosfordiklorürün (4,96 g, 24,6 mmol, 2 eşd) DCM (41,5 mL) içindeki çözeltisi ilave edilir. Karışım 1 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından -20°C'ye soğutulur ve daha sonra Ara Ürün 195 (2,3 g, 12,3 mmol)'ün 10 mL DCM içindeki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon ortamı 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından 1 saat süreyle geri akımda ısıtılır. Sonra, EDTA (H₂O içinde 0,2 M) ve NaHCO₃ (H₂O içinde % 10) çözeltisi (25 mL, 1:1) 0°C'de ilave edilir ve karışım 16 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Ardından, reaksiyon ortamı, 100 mL DCM'nin üzerine ilave edilir, bir buz banyosunda soğutulur ve doymuş Na₂CO₃ çözeltisiyle bazikleştirilir. Organik fazın dekantasyonu yapılır ve H₂O (2 x 50 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/THF (% 100 ila 95:5) gradiyanı kullanılarak silis kolonu üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 196 (2,3 g, 6,8 mmol) bir yağ halinde % 54 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,3 (m, 5 H), 3,52 (2s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,78/2,6 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,3 (m, 2 H), 1,99/1,72 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,17 (2d, 12 H)

25 ³¹P NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 69,2/66,9

Ara Ürün 197:



Ara Ürün 196 (2,3 g, 6,87 mmol)'ün THF (16,5 mL) içindeki, -70°C'deki ve argon atmosferi altındaki çözeltisinin üzerine, LDA 2N'nin THF içindeki çözeltisi (4,81 mL, 9,6 mmol, 1,4 eşd) ilave edilir. 15 dakika süreyle -70°C'de çalkalandıktan sonra, THF (5 mL) içindeki (Boc)₂O çözeltisi (2,1 g, 9,6 mmol, 1,4 eşd) damla damla ilave edilir ve çalkalamaya 90 dakika süreyle -70°C'de devam edilir. 1,4 eşd THF içinde LDA 2N (4,81 mL, 9,6 mmol, 1,4 eşd) tekrar ilave edilir. İlave işleminin sonunda, reaksiyon ortamı 90 dakika süreyle -70°C'de tutulur. Ardından, doymuş NH₄Cl çözeltisi (30 mL) ve de AcOEt (60 mL) ilave edilir ve reaksiyon ortamı yavaş yavaş ortam sıcaklığına çıkarılır. Karışım AcOEt (2 x 100 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, kurutulur, ardından düşük basınç altında konsantre edilir. Elde edilen ürün, seçici olarak AcOEt/THF (50:50 ila 20:80) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 197 (0,808 g, 1,86 mmol), diastereoizomerlerin karışımı olarak, sarı bir yağ halinde % 27 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,25 (m, 5 H), 3,55 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,72 (m, 2 H), 2,6/2,3 (m, 4 H), 2,15/1,65 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,15 (m, 12 H)

³¹P NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 68,58

Ara Ürün 198: *Tert*-bütil (3a*R**, 4*S**, 6a*S**)-2-benzil-4-{4-[bis(*tert*-bütoksikarbonil)amino]bütil}-5-[di(propan-2-il)amino]-5-okso-oktahidrofosfolo[3,4-c]pirol-4-karboksilat % 60'lık NaH (0,12 g, 2 mmol, 1,1 eşd)'in DMSO (6 mL) içindeki süspansiyonu üzerine, argon altında, Ara Ürün 204 (0,71 g, 2 mmol, 1,1 eşd)'in DMSO (1,5 mL) içindeki çözeltisi ilave edilir. Ardından, Ara Ürün 197 (0,8 g, 1,84 mmol)'ün DMSO (2 mL) içindeki çözeltisi ilave edilir ve karışım 15 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır. Sonra, reaksiyon ortamı, 0°C'de, sulu NH₄Cl çözeltisiyle (10 mL) hidroliz edilir ve DCM (50 mL) ile özütlenir. Organik faz H₂O (2 x 10 mL) ile yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve vakum altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/THF (% 100 ila 80:20) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 198 (0,232 g, 0,33 mmol), diastereoizomerlerin karışımı olarak, bir yağ halinde % 18 verimle elde edilir.

¹H NMR: (400 MHz, dmsö-d6) δ ppm 7,3 (m, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 3,58/3,43 (d)+(d, 1+1 H), 3,42 (m, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,1/2,09 (m)+(m, 1+1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,82/2,59 (m)+(m, 1+1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,05/1,46 (m)+(m, 1+1 H), 1,92/1,65 (m)+(m, 1 + 1 H), 1,45 (m, 2 H), 1,42 (2*(s, 27 H), 1,26/1,09 (m)+(m, 1+1 H), 1,17 (d, 12 H)

¹³C NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 128,1, 126,6, 60,8, 59,1, 55,7, 45,5, 45,4, 44,1, 34,3, 29,1, 27,7, 27,3, 26,6, 22,9, 22,3

ÖRNEK 262 : (3a*R**, 4*S**, 6a*S**)-4-(4-aminobütil)-2-benzil-5-hidroksi-5-okso-oktahidrofosfolo [3,4-c]pirol-4-karboksilik asit, triflüoroasetat

Ara Ürün 198 (0,232 g, 0,328 mmol) ve hidroklorik asit 6N (5 mL, 30 mmol) 7 saat süreyle geri akıma taşınır. Reaksiyon ortamı düşük basınç altında konsantre edilir, ardından liyofilize

edilir. Kalıntı, seçici olarak H₂O/MeCN/TFA gradiyanı kullanılarak RP18 silis jeli üzerinde ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 262 (0,040 g, 0,109 mmol), liyofilizasyondan sonra bir TFA tuzu halinde % 33 verimle elde edilir.

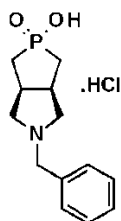
¹H NMR: (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,59 (m, 2 H), 3,18/2,07 (m)+(m, 1+1 H), 2,9 (m, 1 H), 2,84/2,37 (m)+(m, 1+1 H), 2,7 (m, 1 H), 2,48 (m, 2 H), 1,85/1,31 (m)+(m, 1+1 H), 1,78/1,22 (m)+(m, 1 + 1 H), 1,31 (m, 2 H), 1,24/1,07 (m)+(m, 1+1 H)

¹³C NMR: (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 127-129, 60,9, 59,2, 55,5, 44,1, 40,1, 33,5, 32,2, 29,3,28,23

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 367,1789 (367,1786)

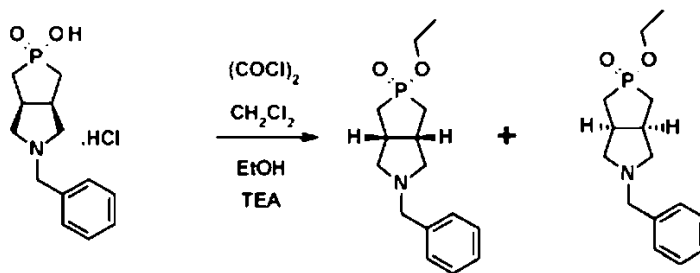
10 ÖRNEK 263'ün hazırlanışı:

Ara Ürün 199:



Ara Ürün 196 (615 g, 18,4 mmol) ve hidroklorik asit 6N (12,2 mL, 73,2 mmol) 6 saat süreyle geri akıma taşınır. Reaksiyon ortamı vakum altında konsantre edilir, etanol (50 mL) ile alınır ve düşük basınç altında konsantre edilir. Ara Ürün 199 (7,57 g, 26,3 mmol) başka bir saflaştırma yapılmadan kullanılır.

¹H NMR: (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 11,2 (si, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,4 (m, 3 H), 4,3 (d, 2 H), 2,95;2,8 (m, 2*1H H), 3,6;3,3 (m, 2 H), 3,2;2,95 (m, 2 H), 1,85;1,5 (m, 4 H)



Ara Ürün 199

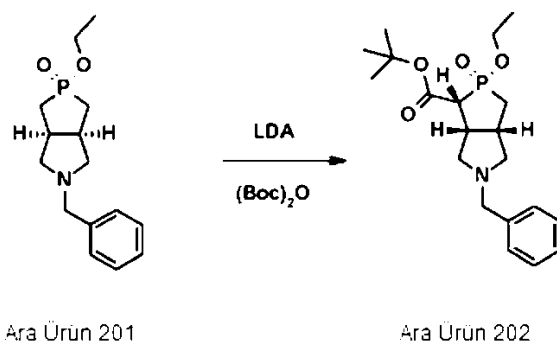
Ara Ürün 200

Ara Ürün 201

20 Ara Ürün 200 ve 201:

Ara Ürün 199 (5,29 g, 18,4 mmol)'ün DCM (170 mL) içindeki, 0°C'deki ve argon atmosferi altındaki çözeltisinin üzerine damla damla oksalil klorür çözeltisi (3,16 mL, 36,8 mmol, 2 eşd) ilave edilir. Reaksiyon ortamı 4 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, vakum altında buharlaştırılır, ardından düşük basınç altında kurutulur. Kalıntı, anhidr DCM (150 mL) ile alınır ve sonra DMAP (0,0225 g, 0,18 mmol) ilave edilir. Karışım -70°C'ye soğutulur. TEA

(3,1 mL, 22 mmol, 1,2 eşd) ve EtOH (1,3 mL, 22 mmol, 1,2 eşd) art arda ilave edilir. Karışım 2 saat süreyle ortam sıcaklığında çalkalanır, sulu NH₄Cl çözeltisinin üzerine dökülür ve sulu NaHCO₃ çözeltisiyle bazikleştirilir. Çözelti DCM (150 mL) ile özütlenir. Organik faz H₂O (2 x 50 mL) ile yıkanır, Na₂SO₄ üzerinde kurutulur, ardından vakum altında konsantre edilir. Elde edilen ürün, seçici olarak DCM/EtOH (95:5 ila 85:15) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 200 (0,291 g, 1,04 mmol) ve 201 (2,95 g, 10,56 mmol), sırasıyla, % 5 ve % 57 verimle elde edilir.



Ara Ürün 202:

- 10 Ara Ürün 201 (2,95 g, 10,5 mmol)'ün THF (31 mL) içindeki, -70°C'deki ve argon altındaki çözeltisinin üzerine, LDA 2M'nin THF içindeki çözeltisi (14,7 mmol, 7,39 mmol, 1,4 eşd) ilave edilir. 15 dakika süreyle -70°C'de beklettikten sonra, THF (10 mL) içindeki (Boc)₂O çözeltisi (4,16 g, 14,7 mmol, 1,4 eşd) damla damla ilave edilir. Çalkalamaya 90 dakika süreyle devam edilir ve sonra 1,4 eşd THF içinde LDA 2M (14,7 mmol, 7,39 mL) damla damla ilave edilir.
- 15 İlave işleminin sonunda, reaksiyon ortamı 90 dakika süreyle -70°C'de tutulur. Doymuş NH₄Cl çözeltisi (30 mL) ve de AcOEt (60 mL) ilave edilir ve reaksiyon ortamı yavaş yavaş ortam sıcaklığına çıkarılır. Ardından ürün AcOEt (2 x 150 mL) ile özütlenir. Organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl çözeltisiyle (2 x 150 mL) yıkanır, MgSO₄ üzerinde kurutulur ve düşük basınç altında konsantre edilir. Elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/THF (%100 ila 70:30) gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırılır. Ara Ürün 202 (2,52 g, 6,64 mmol), sarımtırak bir yağ halinde % 63 verimle elde edilir.

Ara Ürün 203: Tert-bütil (3a*R**,4*R**,6a*S**)-2-benzil-4-{4-[bis(tert-bütoksikarbonil)amino]-bütil}-5-etoksi-5-okso-oktahidrofosfolo[3,4-c]pirol-4-karboksilat

- Üç boyunlu 250 mL'lik balonun içine argon atmosferi altında, art arda, DMSO (5 mL) ve % 60'lık NaH (0,425 g, 10,6 mol, 1,6 eşd) konur. Balon bir su banyosu yardımıyla ortam sıcaklığında tutulur. Ardından, Ara Ürün 204'ün (2,57 g, 7,3 mol, 1,1 eşd) DMSO (7,2 mL) içindeki çözeltisi 5 dakikalık süre içinde damla damla ilave edilir. Daha sonra, Ara Ürün 202'nin (2,52 g, 6,64 mmol) DMSO (7,2 mL) içindeki çözeltisi sıcaklık 20°C'nin altında tutularak damla damla ilave edilir. 7 saat sonra, reaksiyon karışımı buzlu su banyosuyla

soğutulur ve 5 mL doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek hidroliz edilir. Ardından, karışım DCM (3 x 50 mL) ile özütlenir. Daha sonra, organik fazlar birleştirilir, doymuş NaCl (2 x 300 mL) çözeltisiyle yıkanır ve MgSO₄ üzerinde kurutulur, ardından düşük basınç altında konsantre edilir. Bu şekilde elde edilen kalıntı, seçici olarak AcOEt/THF (% 100 ila 80:20) 5 gradiyanı kullanılarak silis jeli üzerinde kromatografiyle saflaştırılır. Ara Ürün 203 (1,86 g, 2,86 mmol) % 43 verimle elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 (m, 4 H), 7,23 (m, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,66/3,58 (d)+(d, 1+1 H), 3,58 (m, 2 H), 3,06/2,49 (m)+(m, 1+1 H), 2,99/2,23 (m)+(m, 1+1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,07/1,63 (m)+(m, 1+1 H), 2,02/1,78 (m)+(m, 1+1 H), 1,65-1,5 (m, 2 H), 10 1,45/1,19 (s)+(s, 18+9 H), 1,4 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H)

¹³C NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 128,1, 126,6, 61,2, 60,4, 59,4, 56,7, 45,8, 45,1, 33,8, 32,9, 29,2, 27,9, 26,9, 22,1, 16,5

³¹P NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 74,9

ÖRNEK 263: (3a*R**,4*R**,6a*S**)-4-(4-aminobütil)-2-benzil-5-hidroksi-5-okso-oktahidro fosfolo[3,4-c]pirol-4-karboksilik asit

DCM (20 mL) içinde çözelti halindeki Ara Ürün 203 (1,85 g, 2,84 mmol) ve trimetilsilan bromür (4,5 mL, 34,11 mmol, 12 eşd) bir gece boyunca ortam sıcaklığında çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Kalıntı MeOH (20 mL) ile alınır, 20 dakika süreyle çalkalanır, ardından vakum altında konsantre edilir. Ürün DCM (20 mL) ile alınır ve TFA (4,22 mL, 56,8 20 mmol, 20 eşd) ilave edilir. Karışım bir gece boyunca ortam sıcaklığında çalkalanır. Ardından, reaksiyon ortamı düşük basınç altında konsantre edilir ve seçici olarak H₂O/CH₃CN gradiyanı kullanılarak ters faz kromatografisiyle saflaştırılır. Örnek 263 (0,29 g, 0,79 mmol) bir liyofilizat halinde % 28 verimle elde edilir.

¹H NMR: (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 7,4-7,25 (m, 5 H), 3,57 (m, 2 H), 3,08/2,38 (m, 1+1 H), 3,04/2,17 (m)+(m, 1+1 H), 2,52 (t, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,73/1,45 (m)+(m, 1+1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 1,28 (m, 2 H)

¹³C NMR: (500 MHz, D₂O+NaOD) δ ppm 127-129, 60,5, 59,1, 57,4, 46,1, 40, 33,9, 33,2, 32,4, 28,3, 22,9

C=58,27(59,01);H=7,24(7,43);N=7,58(7,65)

ESI/FIA/HR ve MS/MS : [M+H]⁺ = 367,1775 (367,1786)

FARMAKOLOJİK İNCELEME

ÖRNEK 264 : TAFI'nın inhibisyonu (Test Hippuril-Arj testi)

İnsan TAFI'si (4nM), 10 mM kalsiyum varlığında insan trombini (10 nM) ve insan trombomodüliniyle (5 nM) inkübe edilir. 20 dakika süreyle inkübasyondan sonra, aktivasyon 35 reaksiyonu trombinin geri dönüşümsüz inhibitörü PPACK (1µM son) ilavesiyle durdurulur.

Tepkimeler, HEPES tamponu (25mM HEPES, 137mM NaCl, 3,5mM KCl) + %0,1 sığır albümininde, pH 7,4'te, 28°C'de ve çalkalanarak gerçekleştirilir.

Test edilecek bileşik TAFIa çözeltisine (2nM) ilave edilir ve Hippuril-Arjinin (5mM) varlığında 45 dakika süreyle inkübe edilir. Tepkime, daha sonra sodyum hidroksitle (1M) nötralize edilen 5 hidroklorik asit (1M) ilavesiyle durdurulur, ardından ortam disodik hidroksifosfat (1M pH 7,4) ile tamponlanır. Tepkime ürünü (hippurik asit), siyanüril klorür (% 6) ilavesiyle ortaya çıkar. Tepkime karışımı çalkalanır (vorteks), ardından santrifüjlenir. Üstte kalan kısım 96 kuyucuklu bir mikropalakaya aktarılır, emilim bir spektrofotometreyle 405nm'de (Spectramax plus, Molecular Devices) ölçülür.

10 TAFI'siz reaktifleri içeren kuyucuğun DO değeri, ölçülen bütün DO değerlerinden çıkarılır. Test edilen bileşiğin belirli bir konsantrasyonunda TAFIa inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formül yardımıyla belirlenir:

$$\text{Inhibisyon \%} = 100 - \left[\frac{\text{DO bileşik} \times 100}{\text{DO taşıyıcı}} \right]$$

Bileşikler, yukarıda tanımlanan deneysel koşullar altında 10 nM ve 20 nM'de değerlendirilir ve sonuçlar, bileşik yokluğunda taşıyıcıyı içeren bir kontrole göre inhibisyon yüzdesi olarak ifade edilir.

ÖRNEK	10 nM'de inhibisyon %	20 nM'de inhibisyon %
48	45 (+/- 6)	54 (+/- 9)
49	60 (+/- 3)	73 (+/- 3)
50	53 (+/- 5)	66 (+/- 6)
104	37 (+/- 13)	68 (+/- 3)
105	44 (+/- 10)	66 (+/- 10)
108	25 (+/- 1)	29 (+/- 6)
109	58 (+/- 10)	71 (+/- 9)
113	68 (+/- 14)	90 (+/- 9)
114	42 (+/- 11)	51 (+/- 1)
164	66 (+/- 18)	87 (+/- 10)
165	76 (+/- 8)	91 (+/- 4)
166	66 (+/- 11)	93 (+/- 14)
167	61 (+/- 3)	67 (+/- 1)
174	43 (+/- 12)	51 (+/- 2)
175	55 (+/- 2)	77 (+/- 1)
179	74	83 (+/- 3)
180	54 (+/- 8)	73 (+/- 9)
182	81 (+/- 1)	95 (+/- 7)
183	73 (+/- 8)	88 (+/- 14)

ÖRNEK	10 nM'de inhibisyon %	20 nM'de inhibisyon %
184	67 (+/- 6)	95 (+/- 1)
185	69 (+/- 1)	85 (+/- 0)
187	74 (+/- 14)	97 (+/- 2)
188	64 (+/- 1)	86 (+/- 14)
189	71 (+/- 8)	78 (+/- 7)
190	88 (+/- 12)	95 (+/- 6)
191	66 (+/- 4)	83 (+/- 4)
192	77 (+/- 11)	91 (+/- 6)
194	64 (+/- 2)	80 (+/- 0)
195	74 (+/- 4)	87 (+/- 3)
196	77 (+/- 1)	91 (+/- 1)
197	60 (+/- 1)	78 (+/- 1)
198	72 (+/- 6)	91 (+/- 5)
199	54 (+/- 6)	73 (+/- 2)
200	28 (+/- 11)	46 (+/- 8)
201	69 (+/- 5)	84 (+/- 3)
202	74 (+/- 3)	87 (+/- 2)
203	75 (+/- 4)	89 (+/- 1)
204	70 (+/- 7)	86 (+/- 2)
206	67 (+/- 7)	80 (+/- 5)
207	71 (+/- 13)	85 (+/- 10)
208	35 (+/- 2)	46 (+/- 7)
209	76 (+/- 4)	87 (+/- 2)
210	71	79 (+/- 9)
211	85 (+/- 2)	95 (+/- 0)
212	62 (+/- 6)	86 (+/- 2)
213	83 (+/- 4)	92 (+/- 1)
214	79 (+/- 4)	91 (+/- 1)
215	82 (+/- 4)	91 (+/- 2)
216	71 (+/- 4)	85 (+/- 4)
217	66 (+/- 10)	83 (+/- 5)
218	67 (+/- 6)	83 (+/- 6)
219	92 (+/- 9)	98 (+/- 3)
220	83 (+/- 3)	97 (+/- 1)
221	75 (+/- 2)	88 (+/- 3)
222	73 (+/- 5)	85 (+/- 4)

ÖRNEK	10 nM'de inhibisyon %	20 nM'de inhibisyon %
223	71 (+/-2)	83 (+/- 4)
224	86 (+/- 3)	93 (+/- 2)
225	76 (+/- 2)	85 (+/- 3)
226	71 (+/-3)	88 (+/- 3)
227	84 (+/- 7)	91 (+/- 13)
228	63 (+/- 4)	82 (+/- 1)
229	81	89
232	80 (+/- 10)	89 (+/- 19)
234	68 (+/- 8)	79 (+/- 1)
235	60 (+/- 3)	77 (+/- 5)
236	81 (+/- 4)	91 (+/- 6)
237	77 (+/- 5)	84 (+/- 4)
238	70 (+/- 7)	87 (+/- 0)
239	85 (+/- 3)	96 (+/-4)
240	66 (+/- 1)	80 (+/- 5)
241	77 (+/- 11)	91 (+/-9)
242	75 (+/- 2)	88 (+/- 1)
244	49 (+/- 1)	68 (+/- 6)
245	38 (+/- 2)	52 (+/- 5)
246	72 (+/- 4)	86 (+/- 1)
247	85 (+/- 16)	89 (+/- 11)
248	87 (+/- 14)	95 (+/- 6)
249	88 (+/- 6)	94 (+/- 4)
250	88 (+/- 1)	97 (+/- 1)
251	70 (+/- 14)	90 (+/- 11)
252	76 (+/- 7)	90 (+/- 2)

ÖRNEK 265: Farmasötik terkip –komprime

10 mg dozajlı 1000 komprime için hazırlanış formülü:

Örnek 1 ila 263'ten birinin bileşiği	10 g
Hidroksipropilselüloz	2 g
Buğday nişastası	10 g
Laktoz	100 g
Magnezyum stearat	3 g
Talk	3 g

ÖRNEK 266: Farmasötik terkip –varfarinle birlikte komprime

10 mg dozajlı 1000 komprime için hazırlanış formülü:

Örnek 1 ila 263'ten birinin bileşiği	10 g
Varfarin	2 g
Hidroksipropilselüloz	2 g
Buğday nişastası	10 g
Laktoz	100 g
Magnezyum stearat	3 g
Talk	3 g

ÖRNEK 267: Farmasötik terkip –aspirinle birlikte komprime

5 10 mg dozajlı 1000 komprime için hazırlanış formülü:

Örnek 1 ila 263'ten birinin bileşiği	10 g
Aspirin	100 g
Hidroksipropilselüloz	2 g
Buğday nişastası	10 g
Laktoz	100 g
Magnezyum stearat	3 g
Talk	3 g

ÖRNEK 268: Enjekte edilebilir çözelti

10 ml çözelti için hazırlanış formülü:

Örnek 1 ila 263'ten birinin bileşiği	200 mg
Enjekte edilebilir % 0,9'luk NaCl preparatı	10 ml