

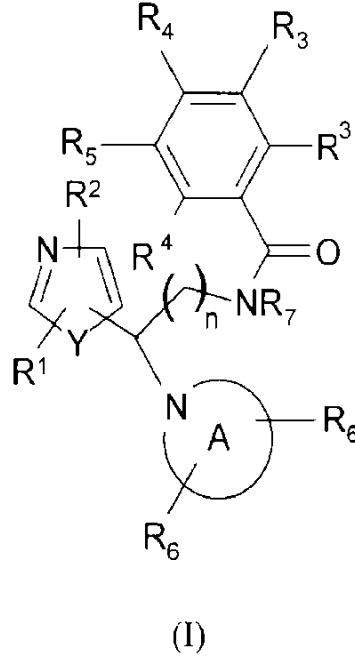
ÖZET**İKAMELİ TİYAZOL VEYA OKSAZOL P2X7 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ**

- 5 Mevcut buluş, P2X7 reseptörü (P2X7) antagonistik özelliklerine sahip aşağıdaki formül (I) 'e ait yeni ikameli tiyazoller ve oksazol bileşikleri ile ilgilidir: Bileşikler, P2X7 reseptör aktivitesi ile bağlantılı hastalıkların tedavisi veya profilaksisinde faydalıdır.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki formül (I)'in bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu:

5



herhangi bir stereokimyasal olarak izomerik formu da dahil

10 n, 1 ya da 2;

Y, oksijen veya sülfürü temsil eder;

R¹ ve R²'nin her biri bağımsız olarak hidrojen, döteryum, halojen, C1-C4 alkil (isteğe bağlı olarak hidroksimetil, florometil, diflorometil, triflorometil gibi

15 hidroksi veya halojen ikameli), C3-C6 sikloalkil (isteğe bağlı olarak hidroksi veya halojen ikameli) ya da C1-C4 alkiloksiden oluşan gruptan seçilir. R³ ve

R⁴'ün her biri, hidrojen, halojen, C1-C4 alkil, diflorometil, triflorometil, C1-C4 alkiloksi, NR⁹R¹⁰'dan oluşan gruptan seçilir, burada R⁹ ve R¹⁰, bağımsız olarak

hidrojen ya da C1-C4 alkil veya 2-tiyazolidin-1,1-diondur ya da iki R³ grubu veya birlikte alınan R³ ve R⁴ grupları, bir nitrogen atomu içeren altı üyeli bir

20 heterosiklik halka oluşturur;

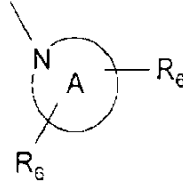
R^5 , hidrojen, halojen arasından seçilir veya pirimidin-2-yl, piridin-2-yl ya da pirazin-2-il arasından seçilmiş, isteğe göre

halojen, C1-C4 alkil, florometil, diflorometil, triflorometil veya

C1-C4 alkiloksi ile ikame edilen bir heterosiklik halkadır;

R^7 , hidrojen ya da C1-C4 alkildir;

radikal,



isteğe bağlı olarak ikameli azetidin, pirolidin, piperidin, morfolin, oksazepan veya 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin halkasını temsil eder; burada R^6 'nın her biri, bağımsız olarak hidrojen, halojen, C1-C4 alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 spirosikloalkil, diflorometil, triflorometil, C1-C4 alkiloksi, aril, heteroaril, C1-C4 ariloksi veya C1-C4 arilalkoksiden oluşan gruptan seçilir; burada aril veya heteroaril grubu, isteğe bağlı olarak halojen, C1-C4 alkil, florometil, diflorometil, triflorometil veya C1-C4 alkiloksi ile ikame edilir.

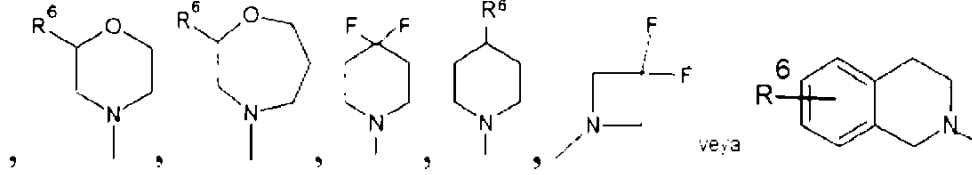
2. İstem 1'e göre Formül (I) bileşiği olup, burada R_7 'nin hidrojen ve n de 1'dir.

3. İstem 1 veya 2'ye göre bir Formül (I) bileşiği olup, burada hem R^1 hem de R^2 hidrojendir veya biri hidrojendir ve diğeri isteğe bağlı olarak hidroksi veya florin, isteğe bağlı olarak hidroksi veya flor ile ikame edilmiş C3-C6 sikloalkil ile ikame edilmiş metil, etil, propil, tert-butildir.

4. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir Formül (I) bileşiği olup, burada R^5 hidrojendir ve R^3 ve R^4 'ün her biri bağımsız olarak hidrojen, halojen, C1-C4 alkil, C1-C4 alkiloksi, NR⁹R¹⁰, burada R^9 ve R^{10} bağımsız olarak hidrojendir veya C1-C4 alkil veya 2-tiyazolidin-1,1-dion; ya da iki R^3 grubu veya R^3 ve R^4 grupları birlikte alındıklarında bir nitrojen atomu içeren altı üyeli bir heterosiklik halka oluştururlar.

5. İstem 1-4'teki gibi bir Formül (I) bileşiği olup, R⁴ hidrojenidir, meta pozisyonundaki R³ hidrojenidir ve orto pozisyonundaki R³ halojen veya C1-C4 alkilden oluşan gruptan seçilir ve R⁵ bir isteğe bağlı olarak halojen ile ikame edilen pirimidin-2-yl, piridin-2-yl veya pirazin-2-yl arasından seçilen heterosiklik halkadır.

6. Yukarıdaki istemlerden herhangi birine göre bir Formül (I) bileşiği olup, burada A halkası, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:



R⁶'nın hidrojen, halojen, benziloksi veya fenoksi, fenil, pirazol, isteğe bağlı olarak halojen ikameli, tercihen floro ikameli C3-C6 sikloalkil olduğu gruptan seçilir.

7. İstem 1'e göre bir Formül (I) bileşiği olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

Bileşik	IUPAC ADI
1	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)-etil]-6-floro-benzamid
2	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)-etil]-6-floro-benzamid
3	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)etil]benzamid
4	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)etil]-6-florobenzamid
5	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)etil]benzamid
6	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)-etil]-6-floro-benzamid
7	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,4-oksahepan-4-yl)etil]benzamid; 2-hidroksi-2-okso-asetat
8	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-floro-benzamid

9	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)-etil]-6-floro-benzamid
10	2-kloro-6-floro-N-(2-(morfolin-4-yl)-2-(tiyazol-5-yl)etil)benzamid
11	2,6-dimetil-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
12	5-amino-2-kloro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
13	2-kloro-6-metil-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil] benzamid
14	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
15	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-metilbenzamid
16	5-amino-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
17	5-amino-2-kloro-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
18	2,6-dimetil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
19	2-kloro-6-metil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
20	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-benzamid
21	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,3-dimetoksibenzamid
22	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-diflorobenzamid
23	N-[2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
24	N-[2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-kloro-6-metilbenzamid
25	N-[2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-kloro-6-florobenzamid
26	2,6-dimetil-N-[2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
27	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
28	2-kloro-6-floro-N-[2-(piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
29	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid

30	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
31	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
32	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
33	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
34	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
35	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
36	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
37	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil] benzamid
38	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
39	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-metilbenzamid
40	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
41	2-kloro-6-metil-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
42	2,6-dimetil-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
43	2-kloro-6-floro-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
44	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]benzamid
45	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
46	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-2,6-dimetil benzamid
47	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
48	2-kloro-6-floro-N-[2-(1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid

49	2,6-dimetil-N-[2-(1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil]benzamid
50	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-2,3-dimetoksibenzamid
51	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
52	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
53	2,3-dimetoksi-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
54	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil] benzamid
55	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
56	2,3-dimetoksi-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
57	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
58	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2,4-dimetil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
59	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
60	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)etil]benzamid
61	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
62	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
63	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
64	2-kloro-N-[2-(3,3-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
65	2-kloro-N-[2-(3,3-difloroazetidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
66	2-kloro-N-[2-(3,3-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid

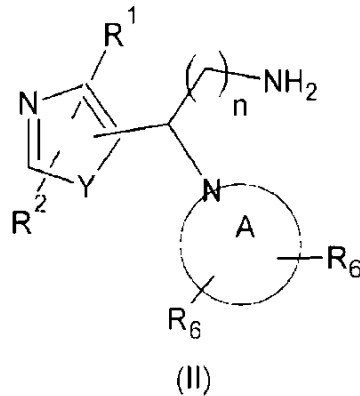
67	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-6-florobenzamid
68	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
69	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-metil(² H)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
70	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
71	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-2-metoksibenzamid
72	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(pirazin-2-yl) benzamid
73	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)etil] benzamid
74	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(6-metilpiridin-2-yl) benzamid
75	(+)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
76	(-)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
77	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-metilbenzamid
78	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(pirazin-2-yl) benzamid
79	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(6-metilpiridin-2-yl) benzamid
80	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
81	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-6-florobenzamid
82	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(triflorometil)-1,3--1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
83	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid

84	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
85	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
86	N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
87	2-kloro-N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
88	2-kloro-N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
89	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,4-oksazepan-4-yl)etil] benzamid
90	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{2-[2-(triflorometil)fenil]morfolin-4-yl}etil] benzamid
91	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
92	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)morfolin-4-yl] etil]benzamid
93	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil]benzamid
94	2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil]benzamid
95	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
96	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil] benzamid
97	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1 H-pirazol-4-yl) morfolin-4-yl]etil]benzamid
98	2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl) morfolin-4-yl]etil]benzamid
99	N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}kinolin-5-karboksamid
100	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-metilbenzamid

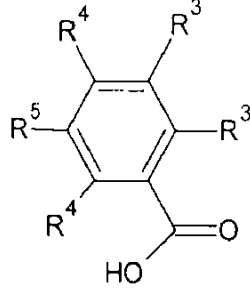
101	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-6-metilbenzamid
102	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
103	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
104	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid, trifloroasetat tuz
105	N-[2-(2-siklobütil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
106	N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
107	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
108	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
109	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
110	2-kloro-N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
111	2-kloro-N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
112	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(hidroksimetil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
113	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
114	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-4-(1,1-diokso-1A, ⁶ ,2-tiyazolidin-2-yl)benzamid
115	N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}kinolin-6-karboksamid
116	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-6-florobenzamid
117	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-6-florobenzamid
118	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-kloro-6-floro-benzamid

119	2-kloro-N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
120	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-7-floro-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin--6-karboksamid
121	N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
122	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
123	2-kloro-N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
124	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
125	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
126	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
127	(+)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(2-metiltiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
128	(-)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(2-metiltiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
129	2-kloro-N-12-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
130	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-6-florobenzamid

8. İstem 1'de tanımlanan formül (I) bileşiğinin hazırlanması için bir proses olup,

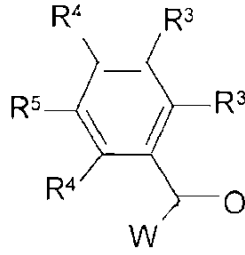


R¹, R² ve R⁶'nın anlamlarının, istem 1'de tanımlandığı gibi olduğu Formül (II)'nin bileşiğinin,



(III)

- 5 (III) R³, R⁴ ve R⁵'in anlamlarının, istem 1'de tanımlandığı gibi olduğu formülün bir bileşiği ile ya da



- 10 R³, R⁴ ve R⁵'in anlamlarının istem 1'de tanımlandığı gibi olduğu formülün bir bileşiği ile reaksiyona sokulması adımını içeren ve W'nin de uygun ayrılan grup olduğu ve isteğe bağlı olarak elde edilen formül (I) bileşiğinin, bunun bir ekleme tuzuna dönüştürülmesi ve/veya bunların stereo-kimyasal izomerik formlarının hazırlanması gerçekleştirilebilir.

15

9. İstemler 1-7'e göre bir Formül (I) bileşiği ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir seyreltici ve/veya taşıyıcı içeren farmasötik bir bileşimdir.

10. Bir ilaç olarak kullanım amaçlı istem 1 ila 7'den herhangi birine göre bir Formül (I)

20 bileşiğidir.

11. P2X7 reseptör aracılı rahatsızlık veya hastalıklardan seçilen rahatsızlık veya hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere istemler 1-7'ye göre bir Formül (I) bileşiğidir.

- 5 **12.** İstemler 1-7'ye göre bir Formül (I) bileşiği olup, nörodejeneratif, bilişsel, psikiyatrik bozukluklar, nöropatik ağrı, kronik ağrı, HIV kaynaklı nöroinflamasyon ve CNS hasarı, epilepsi, kas-iskelet sisteminin inflamatuvar süreçleri, karaciğer fibrozu, gastrointestinal yol rahatsızlıkları, genitoüriner yol rahatsızlıkları, oftalmik hastalıklar, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kanser ve proliferatif hastalıkların
- 10 önlenmesi ve/veya tedavisinde kullanım içindir.

TARİFNAME**İKAMELİ TİYAZOL VEYA OKSAZOL P2X7 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ****5 TEKNİK ALAN**

Bu buluş, P2X7 reseptörü (P2X7) antagonistik özelliklere sahip formül (I) yeni ikameli tiyazol ve oksazol bileşikleri, bu bileşikleri içeren farmasötik bileşimler, bu bileşikleri hazırlamaya yönelik kimyasal prosesler ve bunların, hayvanlarda, özellikle de
10 insanlarda P2X7 reseptör aktivitesi ile ilişkili hastalıkların tedavisi ya da profilaksisinde kullanımlarına ilişkindir.

TEKNİĞİN BİLİNER DURUMU

15 P2X7, P2X iyonotropik reseptörlerin ailesine aittir. P2X7, ekstraselüler nükleotitler, özellikle adenosin trifosfat (ATP) tarafından aktive edilir. P2X7, diğer P2X ailesi üyelerinden, spesifik lokalizasyonla (özellikle CNS ve immünokompetan hücreler), aktive edilmesi için gerekli olan yüksek ATP konsantrasyonları (mM aralığında) ve uzamış veya tekrarlı stimülasyon sonrasında büyük bir gözenek oluşturma yeteneği
20 ile ayırt edilir. P2X7, ligand-kapılı iyon kanalıdır ve büyük ölçüde, inflamatuvar ve/veya immün prosese dahil olduğu bilinenler, özellikle de makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler (T ve B) olmak üzere çeşitli hücre tipleri üzerinde mevcuttur. P2X7 reseptörünün ATP gibi hücre dışı nükleotitler ile aktivasyonu, interlökin-1 β (1 Λ -1 β) salgılamasına ve dev hücre oluşumuna (makrofajlar/mikroglial hücreler),
25 degranülasyona (mast hücreleri) ve L-selektin dökülmesine (lenfositler) yol açar. P2X7 reseptörleri ayrıca, antijen sunan hücreler (APC), keratinositler, tükürük asiner hücreleri (parotid hücreler), hepatositler, eritrositler, eritroötetikemik hücreler, monositler, fibroblastlar, kemik iliği hücreleri, nöronlar ve renal mezanjiyal hücreler üzerinde bulunur. P2X7 reseptörünün, sinir sisteminde bir ağrı sensörü olduğu da
30 bilinmektedir. P2X7 eksikliği olan fareler kullanılarak yapılan deneyler, bu fareler hem adjuvan kaynaklı inflamatuvar ağrı hem de kısmi sinir ligasyonu kaynaklı nöropatik ağrının gelişiminden korunduğundan, ağrı gelişiminde P2X7'nin rolünü ortaya koymuştur. Ayrıca, P2X7'nin veya IL-1 β gibi aşağı akıştaki efektörlerinin, Alzheimer

hastalığı gibi çeşitli nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığına dair kanıtlar da artmaktadır (J.I. Diaz-Hernandez ve ark., Neurobiol. Aging 2012, 1816-1828: In vivo P2X7 inhibisyonu, GSK3 β ile AD'deki A β plaklarını azaltır). P2X7'nin postsinaptik ve/veya presinaptik nöronlar ve glia üzerindeki aktivasyonu ile CNS içindeki nörotransmisyonunda önemli bir işlevi olduğu düşünülmektedir. In situ hibridizasyon kullanılarak, P2X7 reseptör mRNA'nın sıçan beyinde geniş ölçüde dağıldığı yönündeki veriler ortaya çıkmıştır. Spesifik olarak, yüksek P2X7 mRNA ekspresyonu bölgeleri, olfaktör nükleus, serebral korteks, piriform korteks (Pir), lateral septal nükleus (LS), CA1, CA3, CA4 hipokampal piramidal hücre tabakaları, pontin nükleuslar, dış cuneate nükleus ve medial vestibüler nükleusta bulundu. P2X7 hibridizasyon sinyalleri, trigeminal motor nükleus, fasiyel nükleus, hipoglosal nükleus ve omuriliğin ön boynuzunun motor nöronlarında da gözlenmiştir.

Bu nedenle, çeşitli hastalık durumlarının tedavisinde P2X7 antagonistlerinin kullanımı için terapötik bir mantık vardır. Bu durumlar, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz, omurilik zedelenmesi, serebral iskemi, kafa travması, menenjit, uyku bozuklukları, ruh hali ve anksiyete bozuklukları, epilepsi, HIV kaynaklı nöroinflamasyon ve CNS hasarı ile kronik nöropatik ve inflamatuvar ağrı gibi CNS ile ilişkili hastalıkları kapsar, ancak bunlarla sınırlı değildir. Ayrıca, romatoid artrit, osteoartrit, sedef hastalığı, alerjik dermatit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum yolları aşırı duyarlılığı, septik şok, bronşit, glomerülonefrit, irritabl bağırsak sendromu, yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer fibrozu, deri hasarı, akciğer emfizemi, kas distrofisi, fibrozis, ateroskleroz, yanık yaralanması, Crohn Hastalığı, ülseratif kolit, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, malign hücrelerin büyümesi ve metastazı, Sjogren sendromu, miyoblastik lösemi, diyabet, osteoporoz, iskemik kalp hastalığı da dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın periferik inflamatuvar bozukluklar ve otoimmün hastalıklar, P2X7 reseptörlerinin katılımının dahil edildiği örneklerdir. P2X7'nin klinik önemi göz önüne alındığında, P2X7 reseptör fonksiyonunu modüle eden bileşiklerin tanımlanması, yeni terapötik ajanların geliştirilmesinde ilgi çekici bir yolu temsil etmektedir.

P2X7 inhibitörleri, aşağıdakiler gibi çeşitli patent başvurularında tarif edilmiştir:

P2X7 reseptörünün benzamid inhibitörlerini ve bunların inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanımını tarif eden W02004/099146.

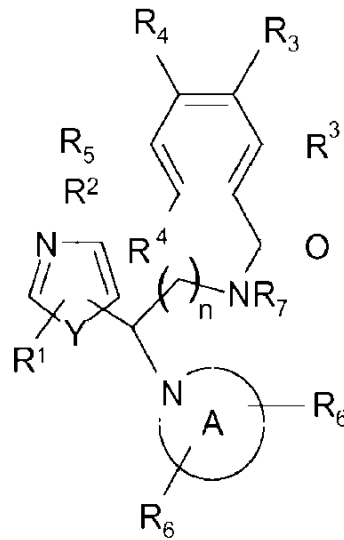
Heteroarilamid analoglarını ve P2X7 reseptör aracılı koşullarda kullanımlarını tarif eden W02009/108551. Kinolin ve izokinolin ikameli P2X7 reseptör antagonistlerini ve P2X7 reseptörü aracılı koşullarda kullanımlarını tarif eden W02009/132000.

Ancak, P2X7'yi etkili bir şekilde antagonize edebilen ve beyin dahil olmak üzere P2X7 aracılı bir patolojinin bölgeleri olan farklı hedef organlarda verilebilen bileşiklere yönelik hala karşılanmamış bir ihtiyaç mevcuttur. Bu bileşikler, burada verilmiştir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Buluşun çeşitli uygulamaları, ileride sunulacaktır;

Bu buluş, aşağıdaki formül (I)'in tiyazol veya oksazol bileşikleri veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzuna ilişkindir:



(I)

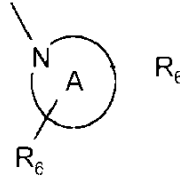
herhangi bir stereokimyasal olarak izomerik formunu içerir, burada

n, 1 ya da 2;

Y, oksijen veya sülfürü temsil eder;

R¹ ve R²'nin her biri bağımsız olarak hidrojen, döteryum, halojen, C1-C4 alkil (isteğe bağlı olarak hidroksimetil, florometil, diflorometil, triflorometil gibi hidroksi veya halojen ikameli), C3-C6 sikloalkil (isteğe bağlı olarak hidroksi veya halojen ikameli) ya da C1-C4 alkiloksiden oluşan gruptan seçilir. R³ ve R⁴'ün her biri, hidrojen, halojen, C1-C4 alkil, diflorometil, triflorometil, C1-C4 alkiloksi, NR⁹R¹⁰'dan oluşan gruptan seçilir, burada R⁹ ve R¹⁰, bağımsız olarak hidrojen ya da C1-C4 alkil veya 2-tiyazolidin-1,1-diondur ya da iki R³ grubu veya birlikte alınan R³ ve R⁴ grupları, bir nitrojen atomu içeren altı üyeli bir heterosiklik halka oluşturur;

R⁵, hidrojen ya da halojenden seçilir veya pirimidin-2-yl, piridin-2-yl ya da pirazin-2-yl arasından seçilmiş, isteğe göre halojen, C1-C4 alkil, florometil, diflorometil, triflorometil veya C1-C4 alkiloksi ikameli heterosiklik bir halkadır; R⁷, hidrojen ya da C1-C4 alkil, tercihen metil ve etildir; radikal,



isteğe bağlı olarak ikameli azetidin, pirolidin, piperidin, morfolin, oksazepan veya 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin halkasını temsil eder; burada R⁶'nın her biri, bağımsız olarak hidrojen, halojen, C1-C4 alkil, C3-C6 sikloalkil, C3-C6 spirosikloalkil, diflorometil, triflorometil, C1-C4 alkiloksi, aril, hetaryl, C1-C4 ariloksi veya C1-C4 arilalkoksiden oluşan gruptan seçilir; burada aril veya hetaryl grubu, isteğe bağlı olarak halojen, C1-C4 alkil, florometil, diflorometil, triflorometil veya C1-C4 alkiloksi ile ikame edilir;

İki grup R₆, aynı karbon atomuna bağlanabilir.

Yukarıdaki tanımlarda kullanıldığı şekilde:

Birbirlerinin yerine kullanılabilecek "halo", "halojen" ve "halojenür" terimleri, bir ikame flüoro, kloro, bromo veya iyodo anlamına gelir.

Burada kullanılan "stereokimyasal olarak izomerik formlar" terimi, formül (I) bileşiklerinin sahip olabileceği tüm olası izomerik formları tanımlar. Aksi ifade edilmedikçe veya belirtilmedikçe, bileşiklerin kimyasal tanımı, tüm olası stereokimyasal olarak izomerik formların karışımını belirtir, bahsedilen karışımlar, temel moleküler yapının tüm diastereomerlerini ve enantiomerlerini içerir. Daha özel olarak, stereojenik merkezler, R- veya S- konfigürasyonuna sahip olabilir; bivalan siklik (kısmen) doymuş radikalleri üzerindeki ikame ediciler, cis- veya trans-konfigürasyonuna sahip olabilir.

Formül (I) ait bileşiklerinin stereokimyasal olarak izomerik formlarının, bu buluşun kapsamı dahilinde olması amaçlanmıştır.

Formül (I) bileşiklerinin ve bunların hazırlanmasında kullanılan ara maddelerin mutlak stereokimyasal konfigürasyonu, örneğin X-ışını kırınımı gibi bilinen yöntemler kullanılırken teknikte uzman kişilerce kolaylıkla belirlenebilir.

Ayrıca, bazı formül (I) bileşikleri ve bunların hazırlanmasında kullanılan ara maddelerin bazıları, polimorfizm sergileyebilir. Mevcut buluşun, yukarıda belirtilen koşulların tedavisinde kullanılabilen özelliklere sahip polimorfik formları kapsadığı anlaşılmalıdır.

Yukarıda belirtildiği gibi farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar, formül (I) bileşiklerinin oluşturabildiği terapötik olarak aktif, toksik olmayan asit ilaveli tuz formlarını içermesi anlamına gelir. Bu farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilaveli tuzlar, baz formunun, bu gibi uygun asit ile işlenmesiyle uygun şekilde elde edilebilir. Uygun asitler arasında örneğin hidroklorik veya hidrobromik asit, sülfürik, nitrik, fosforik ve benzeri asitler gibi hidrohalik asitler gibi inorganik asitler, örneğin asetik, propanoik, hidroksiasetik, laktik, pirüvik, oksalik (yani etandioik), malonik, süksinik (yani bütandioik asit), maleik, fumarik, malik, tartarik, sitrik, metansülfonik, triflorometansülfonik, etansülfonik, benzensülfonik, p-tolüensülfonik, siklamik, salisilik, p-aminosalisilik, pamoik ve benzeri asitler gibi organik asitler bulunmaktadır.

Tersine, bahsedilen tuz formları, serbest baz formuna uygun bir baz ile işlenerek dönüştürülebilir.

Formül (I) bileşikleri, hem çözünmemiş hem de çözülmüş formlarda mevcut olabilir. "Solvat" terimi burada, buluşun bir bileşiğini ve su veya etanol gibi bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir solvent molekülünden oluşan bir moleküler birliği

açıklamak için kullanılmaktadır. "Hidrat" terimi, bahsedilen solvent, su olduğunda kullanılır.

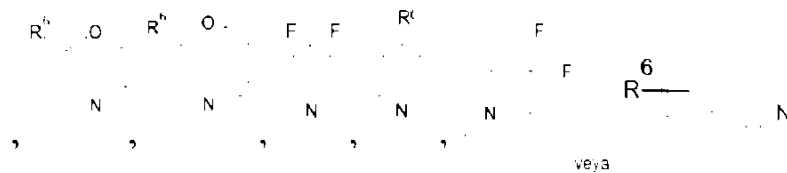
Buluşun tercih edilen bir uygulaması, yukarıda tanımlandığı gibi olan Formül (I) bileşikleriyle ilgilidir, burada Y ve R¹-R⁶ yukarıda tanımlandığı gibidir, R⁷ hidrojen ve n ise 1'dir.

Buluşun bir başka uygulaması, yukarıda tanımlandığı gibi Formül (I) bileşikleriyle ilgilidir, burada n, Y ve R³-R⁷, yukarıda tanımlandığı gibidir ve R¹ ile R² hidrojen veya biri hidrojen ve diğeri metil, etil, propil, isteğe bağlı olarak hidroksi veya florin ikameli tert-bütil, hidroksi veya florin ikameli C3-C6sikloalkildir.

Buluşun başka bir uygulaması, yukarıda tanımlandığı gibi olan Formül (I) bileşikleriyle ilgilidir, burada n, Y ve R¹, R², R⁶ yukarıda tanımlandığı gibidir, R⁵ hidrojen, R⁷ hidrojen ve R³ ile R⁴'ün her biri, bağımsız olarak hidrojen, halojen, tercihen Cl veya F, C1-C4 alkil, tercihen metil, C1-C4 alkiloksi, tercihen metoksi, R⁹ ve R¹⁰'un bağımsız olarak hidrojen veya C1-C4 alkil olduğu NR⁹R¹⁰'dur ya da 2-tiazolidin-1,1-dion veya birlikte alınan iki R³ grubu, bir nitrojen atomu içeren altı üyeli bir heterosiklik halka oluşturur;

Buluşun bir başka uygulaması, yukarıda tanımlandığı gibi olan Formül (I) bileşikleriyle ilgilidir, burada n, Y ve R¹, R², R⁶ yukarıda tanımlandığı gibidir, R⁷ hidrojen, R⁴ hidrojen, meta konumundaki R³ hidrojen ve orto konumunda R³, halojen, tercihen Cl veya F veya C1-C4 alkil, tercihen metilden oluşan gruptan seçilir ve R⁵, pirimidin-2-yl, piridin-2-yl veya pirazin-2-yl, isteğe bağlı olarak halojen ikameli, isteğe bağlı olarak floro ikameli tercihen pirimidin-2-yl'den seçilmiş bir heterosiklik halkadır;

Buluşun bir başka uygulaması, yukarıda tanımlandığı gibi olan (I) formülü bileşikleriyle ilgilidir, burada n, Y ve R¹-R⁵, yukarıda tanımlandığı gibidir, R⁷ hidrojen ve A halkası,



R⁶'nın hidrojen, halojen, benziloksi veya fenoksi, fenil, pirazol, isteğe bağlı olarak halojen ikameli, tercihen floro ikameli C3-C6 sikloalkil olduğu gruptan seçilir.

En çok tercihen edilen uygulamada, bu buluşa göre bir formül 1 bileşiği aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

Bileşik	IUPAC ADI
1	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)-etil]-6-floro-benzamid
2	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)-etil]-6-floro-benzamid
3	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-2-yl)etil]benzamid
4	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)etil]-6-florobenzamid
5	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)etil]benzamid
6	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-4-yl)-etil]-6-floro-benzamid
7	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,4-oksazepan-4-yl)etil]benzamid; 2-hidroksi-2-okso-asetat
8	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-floro-benzamid
9	2-kloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)-etil]-6-floro-benzamid
10	2-kloro-6-floro-N-(2-(morfolin-4-yl)-2-(tiyazol-5-yl)etil)benzamid
11	2,6-dimetil-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
12	5-amino-2-kloro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid-
13	2-kloro-6-metil-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil] benzamid
14	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
15	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-metilbenzamid
16	5-amino-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
17	5-amino-2-kloro-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
18	2,6-dimetil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid

19	2-kloro-6-metil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
20	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-benzamid
21	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,3-dimetoksibenzamid
22	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-diflorobenzamid
23	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2,6-dimetilbenzamid
24	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-metilbenzamid
25	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
26	2,6-dimetil-N-[2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
27	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
28	2-kloro-6-floro-N-[2-(piperidin-1-yl)-2-(1,3-tiyazol-5-yl)etil]benzamid
29	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
30	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
31	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
32	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetil benzamid
33	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
34	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
35	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
36	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
37	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil] benzamid
38	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid

39	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-metilbenzamid
40	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2,6-dimetilbenzamid
41	2-kloro-6-metil-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
42	2,6-dimetil-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
43	2-kloro-6-floro-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
44	2-kloro-6-floro-N-[2-(morfolin-4-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]benzamid
45	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
46	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-2,6-dimetil benzamid
47	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
48	2-kloro-6-floro-N-[2-(1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
49	2,6-dimetil-N-[2-(1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil]benzamid
50	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-2,3-dimetoksibenzamid
51	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
52	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
53	2,3-dimetoksi-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
54	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil] benzamid
55	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(morfolin-4-yl)etil]benzamid
56	2,3-dimetoksi-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid
57	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-oksazol-5-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-yl)etil] benzamid

58	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2,4-dimetil-1,3-oksazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
59	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
60	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)etil]benzamid
61	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
62	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
63	N-{2-[4-(benziloksi)piperidin-1-yl]-2-(1,3-oksazol-5-yl)etil}-2-kloro-6-florobenzamid
64	2-kloro-N-[2-(3,3-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
65	2-kloro-N-[2-(3,3-difloroazetidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
66	2-kloro-N-[2-(3,3-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
67	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-6-florobenzamid
68	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
69	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[4-metil(2H)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
70	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
71	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-2-metoksibenzamid
72	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(pirazin-2-yl) benzamid
73	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4-fenoksipiperidin-1-yl)etil] benzamid
74	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(6-metilpiridin-2-yl) benzamid
75	(+)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
76	(-)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid

77	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-metilbenzamid
78	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(pirazin-2-yl) benzamid
79	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(6-metilpiridin-2-yl) benzamid
80	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
81	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(triflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-6-florobenzamid
82	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(triflorometil)-1,3--1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
83	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
84	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
85	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-etil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
86	N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
87	2-kloro-N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
88	2-kloro-N-[2-(2-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
89	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(1,4-oksazepan-4-yl)etil] benzamid
90	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{2-[2-(triflorometil)fenil]morfolin-4-yl}etil] benzamid
91	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-6-florobenzamid
92	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)morfolin-4-yl] etil]benzamid
93	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil]benzamid
94	2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil]benzamid
95	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-6-florobenzamid

96	2-kloro-6-floro-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-{5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-yl}etil] benzamid
97	2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl) morfolin-4-yl]etil]benzamid
98	2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl)-N-[2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-yl) morfolin-4-yl]etil]benzamid
99	N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}kinolin-5-karboksamid
100	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-6-metilbenzamid
101	2-kloro-N-{2-[2-(2,4-diflorofenil)morfolin-4-yl]-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil}-6-metilbenzamid
102	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
103	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
104	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid, trifloroasetat tuz
105	N-[2-(2-siklobütil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
106	N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-floro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
107	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
108	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
109	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(2-propil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-6-florobenzamid
110	2-kloro-N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
111	2-kloro-N-[2-(2-siklobutil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
112	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-[2-(hidroksimetil)-1,3-tiyazol-5-yl]etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
113	2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-2-metilpiperidin-1-yl)-2-(2-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
114	2-kloro-N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-4-(1,1-diokso-1A,6.2-tiyazolidin-2-yl)benzamid

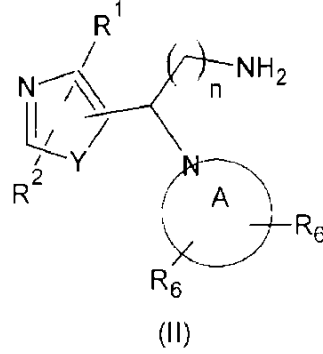
115	N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}kinolin-6-karboksamid
-----	--

(devam)

Bileşik	IUPAC ADI
116	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-6-florobenzamid
117	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-6-florobenzamid
118	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-kloro-6-floro-benzamid
119	2-kloro-N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
120	N-[2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)-2-(4-metil-1,3-tiyazol-5-yl)etil]-7-floro-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin--6-karboksamid
121	N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
122	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-2-kloro-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
123	2-kloro-N-[2-(4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]-6-florobenzamid
124	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiyazol-5-yl)-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil]kinolin-5-karboksamid
125	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
126	2-kloro-N-{2-[2-(4,4-diflorosikloheksil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(4,4-difloropiperidin-1-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl)benzamid
127	(+)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(2-metiltiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
128	(-)-2-kloro-N-[2-(4,4-difloro-piperidin-1-yl)-2-(2-metiltiyazol-5-yl)etil]-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
129	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-5-(5-floropirimidin-2-yl) benzamid
130	2-kloro-N-{2-[4-(diflorometil)-1,3-tiyazol-5-yl]-2-(morfolin-4-yl)etil}-6-florobenzamid

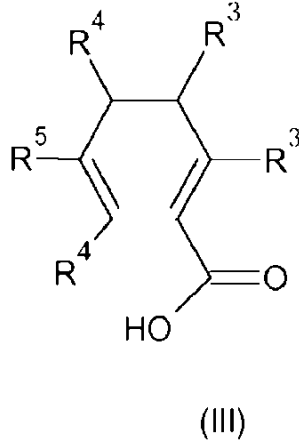
Formül (I) bileşikleri genellikle, n, Y, A ve R¹, R² ve R⁶'nın anlamlarının, yukarıda

5 tanımlandığı gibi olduğu formül (II) bileşiğinin,

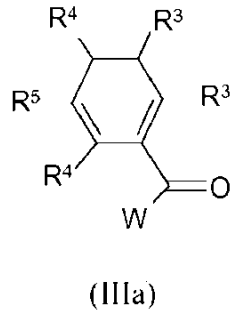


R³, R⁴ ve R⁵'in anlamlarının, yukarıda tanımlandığı gibi olduğu formülün bir bileşiği ile,

5



R³, R⁴ ve R⁵'in anlamlarının, yukarıda tanımlandığı gibi olduğu formülün bir bileşiği ile ya da



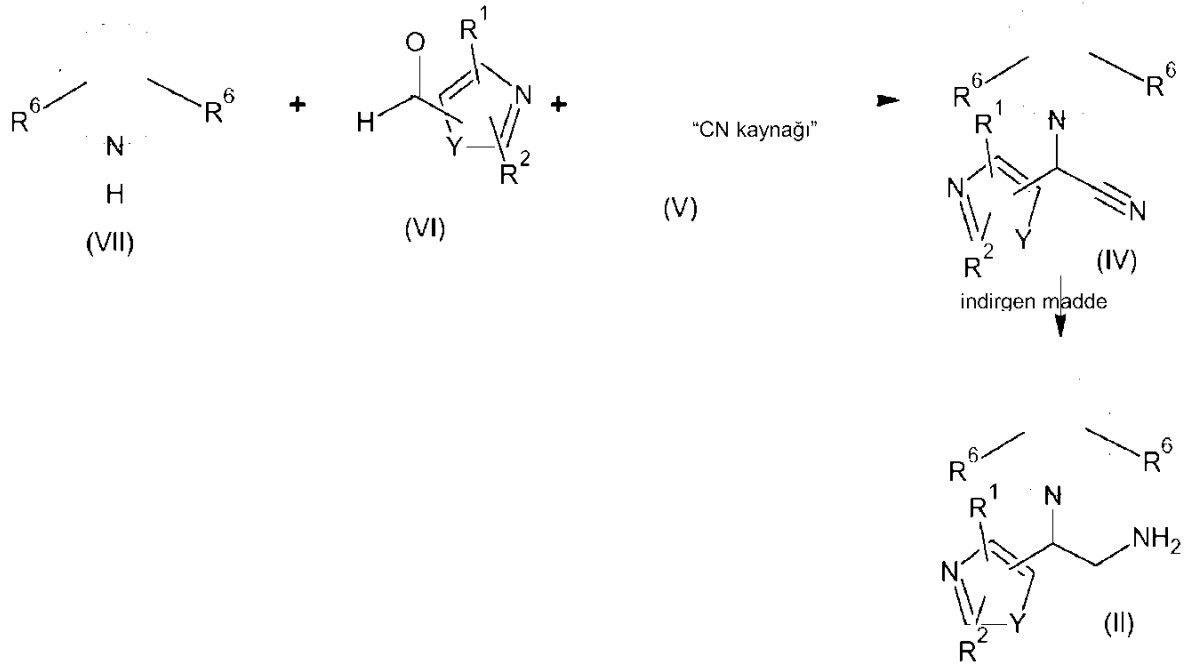
10

R³, R⁴ ve R⁵'in anlamlarının, yukarıda tanımlandığı gibi W'nin de uygun ayrılan grup olduğu Formül (IIIa) bileşiği ile reaksiyona sokulmasıyla ve isteğe bağlı olarak elde edilen formül (I) bileşiğinin, bunun bir ekleme tuzuna dönüştürülmesiyle ve/veya bunların stereo-kimyasal izomerik formlarının hazırlanmasıyla hazırlanabilir.

Formül (II) bileşiğin, formül (III) bileşiği ile reaksiyonu, en azından bir tepkime-inert solvent içinde ve isteğe bağlı olarak en az bir uygun birleştirme reaktifi ve/veya bunların uygun bir bazı olduğunda gerçekleştirilebilir. Formül (III)'ün karboksilik asidinin etkili bir miktarda bir reaksiyon promotörü eklenerek aktive edilmesi uygun olabilir. Bu reaksiyon promotörlerin sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında, karbonildiimidazol, N,N'-disikloheksil-karbodiimid ya da 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid, hidroksibenzotriazol, benzotriazolil-oksitris (dimetilamino)-fosfonyumhekzaflorofosfat, tetrapirrolidinofosfonyumhekzaflorofosfat, bromotripirolidinofosfonyum hekzaflüorofosfat veya D. Hudson (J. Org. Chem. (1988), 53, 617) tarafından açıklanan gibi bir fonksiyonel türevi bulunmaktadır. Formül (IIa) bileşiği içerisindeki W, örneğin floro, kloro, bromo, iyodo gibi halo gibi uygun bir ayrılma grubudur veya bazı durumlarda W ayrıca, örneğin metansülfoniloksi, triflorometil-anesülfoniloksi, benzensülfoniloksi ve benzeri reaktif ayrılan gruplar gibi bir sülfoniloksi grubu olabilir. Formül (II) bileşiğin, formül (III)' e ait bir bileşik ile reaksiyonu, örneğin, asetonitril, dimetil asetamid, N-metil-pirolidon veya DMF gibi reaksiyon-inert bir solvent içinde ve isteğe bağlı olarak örneğin sodyum karbonat, potasyum karbonat veya trietilamin gibi uygun bir baz olduğunda gerçekleştirilebilir. Karıştırma, reaksiyonun hızını artırabilir. Reaksiyon uygun olarak oda sıcaklığı ile reaksiyon karışımının geri akış sıcaklığı arasında değişen bir sıcaklıkta gerçekleştirilebilir.

Formül (III) ve (IIa) bileşikleri, teknikte bilinmektedir veya örneklerde bildirilen işlemler izlenerek hazırlanabilir.

Formül (II) bileşikleri, aşağıdaki şemaya göre hazırlanabilir:



Birincil aminler (II), bir nitrojen-hidrojen bağı oluşturan reaksiyonda ilgili nitril türevlerinin (IV) indirgenmesiyle elde edilebilir. Bu reaksiyonun sınırlayıcı olmayan örnekleri arasında şunlar bulunur:

5

- nikel, platin, paladyum ve kobalt gibi bir metal veya katalizör olarak bunların Ni-Raney, platin oksit, paladyum oksit ya da Raney kobalt gibi türevi olduğunda hidrojen veya bir hidrojen kaynağı;
- lityum alüminyum hidrit, diizobütilalüminyum hidrit (DIBAL), bor hidrit veya bunların fonksiyonel bir türevi gibi bir hidrit.

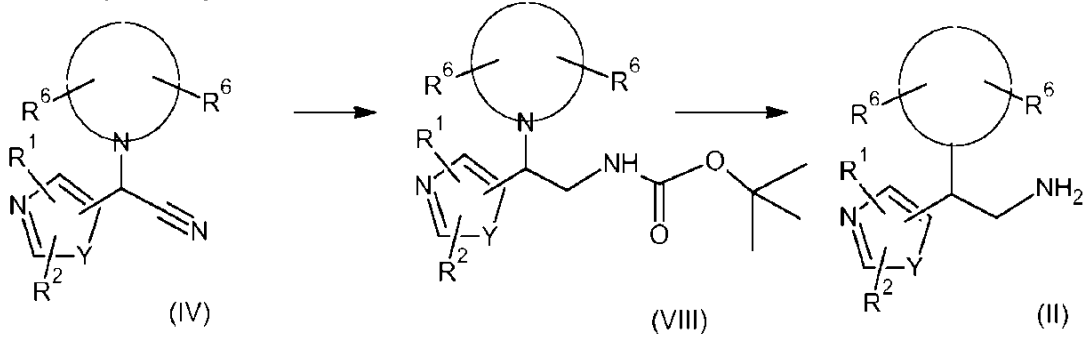
10

Reaksiyon, tercihen $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve oda sıcaklığı arasındaki sıcaklıklarda metanol, tetrahidrofuran, asetik asit, dietil eter, tolüen veya metanolik amonyak solüsyonu gibi uygun bir solvent içinde gerçekleştirilebilir.

15

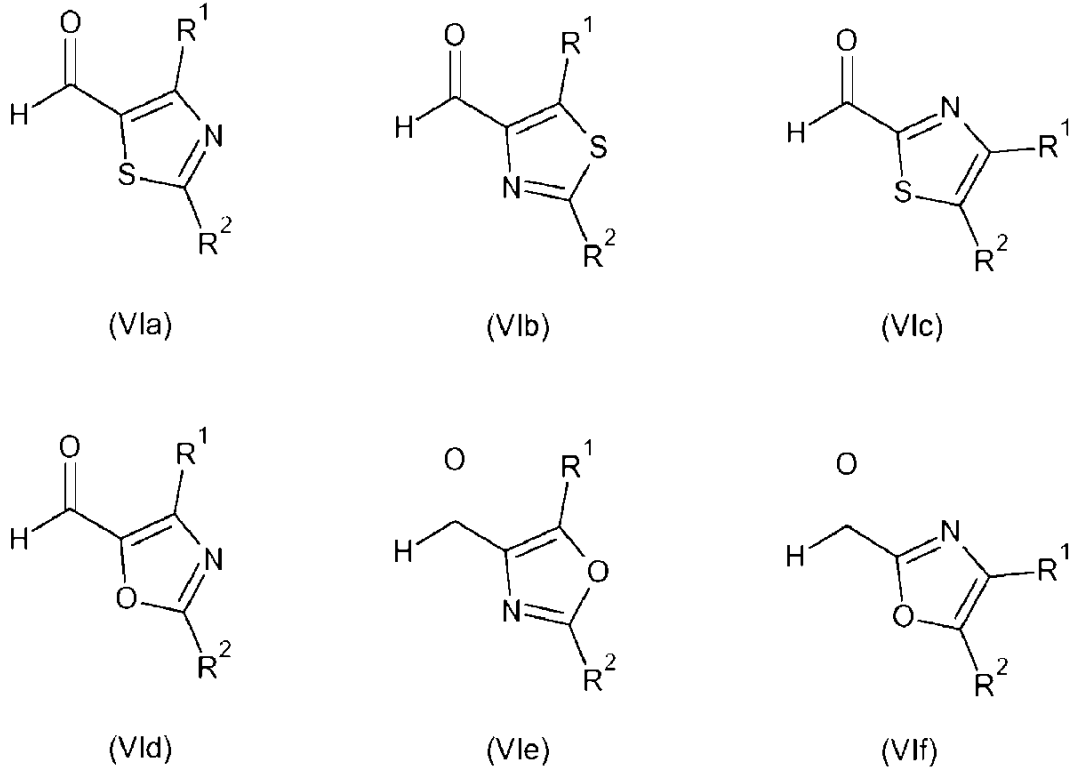
R1, R2 ve R6'nın formül (I)'de tanımlandığı gibi olduğu formül (IV) bileşikleri, aldehitlerden (VI), tercihen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve oda sıcaklığı arasındaki sıcaklıklarda AcOH veya MeCN gibi bir solvent içinde, TMSCN veya bunun fonksiyonel bir türevi gibi bir siyanür (V) kaynağı olduğunda, ilgili heterosikliklil ara maddesi (VII) ile bir Strecker kondansasyon reaksiyonu ile hazırlanabilir.

20



Alternatif olarak, formül (II) bileşikleri, yukarıda bildirilen iki adımlı prosedürle de hazırlanabilir. Formül (IV) ait bileşiklerinin, tercihen 0 °C ile oda sıcaklığı arasındaki sıcaklıklarda MeOH gibi bir solvent içinde nikel(II) klorid hekzahidrat veya kobalt(II) klorid hekzahidrat ve Boc₂O olduğunda tercihen sodyum borohidrit gibi bir indirgeme reaktifi ile reaksiyonu, Formül (VIII) ile Boc korumalı primer amini verir. Uygun bir asit, tercihen TFA, ile korumanın kaldırılması, bileşikler (II) verir.

Formül (VI) bileşiklerinin örnekleri, aşağıdaki şemada verilmiştir:



Karıştırma, Strecker yoğunlaşma reaksiyonunun hızını arttırabilir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin bazıları bilinen bileşiklerdir ve piyasada mevcuttur ya da teknikte genel olarak bilinen geleneksel reaksiyon prosedürlerine göre hazırlanabilirler.

Söz konusu işlem ayrıca, isteğe bağlı olarak kiral yardımcıları bazlı sentez (karbohidrat, kiral amin veya siklik ketimin kullanılarak) ve/veya katalitik asimetrik Strecker sentezi (guanidin, kiral Schiff bazı veya BINOL bazlı katalizör kullanılarak) kullanılarak asimetrik reaksiyon içerir.

Yukarıda tarif edilen işlemlerde hazırlanan formül (I) bileşikleri, teknikte bilinen çözünürlük prosedürlerini izleyerek birbirlerinden ayrılabilen enantiyomerlerin rasemik

karışımları biçiminde sentezlenebilir. Rasemik formda elde edilen formül (I) bileşikleri, uygun bir kiral asit ile reaksiyona sokularak ilgili diastereomerik tuz formlarına dönüştürülebilir. Bahsi geçen diastereomerik tuz formları daha sonra örneğin seçici veya fraksiyonel kristalizasyon ile ayrılır ve enantiomerler, alkali tarafından buradan serbest bırakılır. Formül (1) bileşiklerinin enantiyomerik formlarını ayırmanın alternatif bir yol, kiral bir durağan fazın kullanıldığı sıvı kromatografiyi içerir. Bahsi geçen saf stereokimyasal olarak izomerik formlar, reaksiyonun stereospesifik olarak gerçekleşmesi koşuluyla, uygun başlangıç maddelerinin karşılık gelen palstereokimyasal olarak izomerik formlarından da türetilir. Tercihen, belirli bir stereoizomer istenirse, bahsi geçen bileşik, stereospesifik hazırlama yöntemleri ile sentezlenecektir. Bu yöntemler, avantajlı olarak enantiyomerik olarak saf başlangıç maddelerini kullanacaktır.

Formül (I) bileşikleri, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve bunların stereoizomerik formları, Farmakolojik Örneklerde gösterildiği gibi P2X7 reseptör antagonize edici özelliklere sahiptir. Formül (I) bileşiklerinin, diğer formül (I) bileşiklerine dönüştürülmesine yönelik teknikte bilinen grup transformasyon reaksiyonlarının diğer örnekleri, karboksilik esterlerin karşılık gelen karboksilik asit veya alkole hidrolizi; amitlerin karşılık gelen karboksilik asitlere veya aminlere hidrolizi; alkollerin esterlere ve eterlere dönüştürülmesi; birincil aminlerin, sekonder veya tersiyer aminlere dönüştürülmesi; çift bağların, ilgili tek bağa hidrojenlenmesidir.

Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin bazıları bilinen bileşiklerdir ve piyasada mevcuttur ya da teknikte genel olarak bilinen geleneksel reaksiyon prosedürlerine göre hazırlanabilirler. Yukarıda tarif edilen işlemlerde hazırlanan formül (I) bileşikleri, teknikte bilinen çözünürlük prosedürlerini izleyerek birbirlerinden ayrılabilen

enantiyomerlerin rasemik karışımları biçiminde sentezlenebilir. Rasemik formda elde edilen formül (I) bileşikleri, uygun bir kiral asit ile reaksiyona sokularak ilgili diastereomerik tuz formlarına dönüştürülebilir. Bahsi geçen diastereomerik tuz formları daha sonra örneğin seçici veya fraksiyonel kristalizasyon ile ayrılır ve enantiomerler, alkali tarafından buradan serbest bırakılır. Formül (I) bileşiklerinin enantiyomerik formlarını ayırmanın alternatif bir yol, kiral bir durağan fazın kullanıldığı sıvı kromatografiyi içerir. Bahsi geçen saf stereokimyasal olarak izomerik formlar, reaksiyonun stereospesifik olarak gerçekleşmesi koşuluyla, uygun başlangıç maddelerinin karşılık gelen palstereokimyasal olarak izomerik formlarından da türetilebilir. Tercihen, belirli bir stereoizomer istenirse, bahsi geçen bileşik, stereospesifik hazırlama yöntemleri ile sentezlenecektir. Bu yöntemler, avantajlı olarak enantiyomerik olarak saf başlangıç maddelerini kullanacaktır. Formül I bileşiklerinin ve burada tarif edilen başlangıç maddelerinin ve/veya ara maddelerinin hazırlanmasında, reaksiyon koşullarına duyarlı olan belirli grupların koruması yararlı olabilir.

Buluşun bileşiklerinin ve korunacak olan fonksiyonel grubun hazırlanmasında gerçekleştirilen reaksiyona göre, isteğe bağlı korumanın ve uygun koruyucu maddenin seçilmesinin yararlılığının değerlendirilmesi, uzman kişinin sıradan bilgisi dahilindedir. İsteğe bağlı koruyucu grupların çıkarılması, geleneksel tekniklere göre gerçekleştirilir. Organik kimyada koruyucu grupların kullanımına genel bir bakış için bkz. Theodora W. Greene ve Peter G.M. Wuts "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991.

Formül I bileşiklerinin tuzlarının hazırlanması, bilinen yöntemlere göre gerçekleştirilir. Bu nedenle, mevcut formül (I) bileşikleri, P2X7 reseptörünün, özellikle P2X7 reseptör antagonistik aktivitesinin aracılık ettiği bir rahatsızlık veya hastalığın tedavisinde bir ilaç olarak faydalıdır. Ardından mevcut bileşikler, P2X7 reseptörünün, özellikle P2X7 reseptör antagonistik aktivitesinin aracılık ettiği bir rahatsızlık veya hastalığın tedavisi amacıyla ilaç üretiminde kullanılabilir.

Bu buluş ayrıca, P2X7 reseptörü aracılı rahatsızlık veya hastalıklar arasından seçilen rahatsızlık veya hastalıkların tedavisi için bir ilacın üretilmesi amacıyla formül (I) bileşiğinin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun kullanımını da sağlar. Bir uygulamada bu buluş, bir ilaç olarak ya da P2X7 reseptör aracılı rahatsızlık veya hastalıklardan seçilen rahatsızlık veya hastalıkların tedavisinde kullanılmak

üzere için bir formül (I) bileşiği sağlar. Ayrıca bu buluş, bir memeli denekte P2X7 reseptör aktivitesi aracılı bir rahatsızlığın tedavisine yönelik bir yöntem de sağlar; bu yöntem, bu tip bir tedaviye ihtiyaç duyan bir memeliye terapötik olarak etkili bir miktarda bir formül (I) bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasından oluşur. Yukarıda açıklanan etki mekanizmaları göz önüne alındığında, buluşun bileşikleri, Alzheimer Hastalığı gibi çeşitli kaynakları olan nörodejeneratif hastalıkların ve Lewys cisimli, fronto-temporal demans ve taupatiler gibi diğer bunama hastalıkları; amiyotrofik lateral skleroz, Multipl Skleroz, Parkinson Hastalığı ve diğer parkinson sendromları; HIV kaynaklı nöroinflamasyon; esansiyel tremor; diğer spinoserebellar dejenerasyonlar ve Charcot-Marie-Toot nöropatisi tedavisinde faydalıdır. Buluşun bileşikleri, aralarında basit kısmi nöbet, kompleks kısmi nöbet, sekonder jeneralize nöbet, ayrıca yokluk nöbeti, miyoklonik nöbet, klonik nöbet, tonik nöbet, tonik klonik nöbet ve atonik nöbetin bulunduğu epilepsi gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde ve Status Epileptikusun (SE) önlenmesi ile tedavisinde yararlıdır.

Buluşun bileşikleri aynı zamanda kognitif bozuklukların ve psikiyatrik bozuklukların tedavisi için de yararlıdır. Psikiyatrik bozukluklar arasında majör depresyon, distimi, mani, bipolar bozukluk (bipolar bozukluk tip I, bipolar bozukluk tip II), siklotimik bozukluk, hızlı bisiklet, ultradian döngüsü, mani, hipomani, şizofreni, şizofreniform bozukluklar, şizoaffektif bozukluklar, kişilik bozuklukları, hiperaktif davranışlı veya hiperaktif davranışsız dikkat bozuklukları, sanrılı bozukluklar, kısa psikotik bozukluklar, paylaşılan psikotik bozukluklar, genel bir tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk, madde ile indüklenen psikotik bozukluklar veya başka şekilde belirtilmemiş bir psikotik bozukluk, anksiyete bozuklukları genel anksiyete bozukluğu, panik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, dürtü kontrol bozuklukları, fobik bozukluklar, dissosiyatif durumlar ve ayrıca, sigara, uyuşturucu bağımlılığı ve alkolizm bulunmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir. Özellikle bipolar bozukluklar, psikoz, anksiyete ve bağımlılık.

Bu buluşun bileşikleri, HIV enfeksiyonu ve HIV ile ilişkili nörobilişsel bozuklukların neden olduğu nöroinflamasyon ve CNS hasarının önlenmesi veya tedavisinde faydalıdır. Bu buluşun bileşikleri, nöropatik ağrının önlenmesi veya tedavisinde faydalıdır. Nöropatik ağrı sendromları arasında, diyabetik nöropati; siyatik; spesifik olmayan bel ağrısı; multipl skleroz ağrısı; fibromiyalji; HIV ile ilişkili nöropati; post-

herpetik nevralji ve trigeminal nevralji, Morton nevralji, kozalji gibi nevralji; fiziksel travma, amputasyon, fantom ekstremit, kanser, toksinler veya kronik inflamatuvar rahatsızlıklarda kaynaklanan ağrı; talamik sendromlarda gözlenenler gibi merkezi ağrı, refleks sempatik distrofiler olarak adlandırılan kompleks bölgesel ağrı sendromları (CRPS) gibi kompleks merkezi ve periferik ağrı şekilleri bulunmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir.

Buluşun bileşikler aynı zamanda kronik ağrının tedavisi için de yararlıdır. Kronik ağrı, iltihap ya da iltihap ile ilişkili bir rahatsızlıktan kaynaklanan kronik ağrı, osteoartrit, romatoid artrit, akut yaralanma ya da travma, üst sırt ağrısı ya da bel ağrısı (radikülopati sistematik, bölgesel ya da primer omurga hastalığından kaynaklı), kemik ağrısı (osteoartrit, osteoporoz, kemik metastazı veya bilinmeyen nedenlerden dolayı), pelvik ağrı, omurilik yaralanması ile ilişkili ağrı, kalp ağrısı, kalp dışı göğüs ağrısı, santral inme sonrası ağrı, miyofasiyal ağrı, orak hücre ağrısı, kanser ağrısı, Fabry hastalığı, AIDS ağrısı, geriatik ağrı veya baş ağrısı, temporomandibular eklem sendromu, gut, fibrozis veya torakal çıkış sendromları, özellikle romatoid artrit ve osteoartritin neden olduğu ağrıyı içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

Buluşun bileşikler ayrıca akut yaralanma, hastalık, spor-ilaç yaralanmaları, karpal tünel sendromu, yanıklar, kas-iskelet burkulmaları ve suşları, muskületinli suş, servikokarşiyal ağrı sendromları, dispeptik, mide kaynaklı akut ağrılar, ülser, duodenal ülser, dismenore, endometriyoz veya ameliyat (açık kalp veya baypas ameliyatı gibi), ameliyat sonrası ağrı, böbrek taş ağrısı, safra kesesi ağrısı, safra taşı ağrısı, obstetrik ağrı veya diş ağrısı tedavisinde de yararlıdır.

Buluşun bileşikler, migren, gerilim tipi baş ağrısı, transforme olmuş migren veya evolutif baş ağrısı, küme tipi baş ağrısının yanı sıra enfeksiyonlardan, metabolik bozukluklardan veya diğer sistemik hastalıklardan türeyen sekonder baş ağrısı bozuklukları ve diğer akut baş ağrıları, yukarıda bahsedilen primer ve sekonder baş ağrılarınin kötüleşmesinden kaynaklanan diğer paroksizmal hemikrania ve benzerlerinin tedavisinde faydalıdır.

Buluşun bileşikler ayrıca, vertigo, tinnitus, kas spazmı ve kardiyovasküler hastalıklar (kardiyak aritmi, kalp enfarktüsü veya angina pectoris, hipertansiyon, kardiyak iskemi, serebral iskemi gibi), endokrin bozukluklar (örneğin akromegali veya diabetes insipidus gibi) hastalıkların patofizyolojisinde, endojen bir maddenin (örneğin

katekolamin, bir hormon veya büyüme faktörü gibi) aşırı veya hipersekretuar veya başka türlü uygunsuz hücrel sekresyonunu olan hastalıklar da dahil olmak üzere ancak bunlarla sınırlı olmaksızın diğer rahatsızlıkların tedavisinde de yararlıdır.

Buluşun bileşikleri, aynı zamanda, inflamatuvar karaciğer hastalıkları, örneğin kronik viral hepatit B, kronik viral hepatit C, alkolik karaciğer hasarı, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, karaciğer fibrozu, alkolsüz steatohepatit ve karaciğer transplantasyonu reddi gibi karaciğer hastalığının seçici tedavisinde de yararlıdır.

Buluşun bileşikleri, tüm vücut sistemlerini etkileyen inflamatuvar prosesleri inhibe eder. Bu nedenle, aşağıda verilen ancak hedeflenen hastalıkların hepsini içermeyen

örnekler listesindeki kas-iskelet sisteminin inflamatuvar proseslerin tedavisinde yararlıdır: alkilosferaz spondilit, servikal artrit, fibromiyalji, gut, juvenil romatoid gibi artrit durumlar artrit, lumbosakral artrit, osteoartrit, osteoporoz, psoriatik artrit, romatizmal hastalık; cilt ve ilgili dokuları etkileyen bozukluklar: egzama, sedef hastalığı, dermatit ve güneş yanığı gibi iltihaplı durumlar; solunum sistemi bozuklukları: astım, alerjik rinit ve solunum sıkıntısı sendromu, astım ve bronşit gibi iltihaplanmanın olduğu akciğer bozuklukları; kronik obstrüktif akciğer hastalığı; bağışıklık ve endokrinolojik sistem bozuklukları: periartrit nodoza, tiroidit, aplastik anemi, skleroderma, myastenia gravis, multipl skleroz ve diğer demiyelinizan bozukluklar, ensefalomiyelit, sarkoidoz, nefritik sendrom, Bechet sendromu, polimiyosit, gingivitis.

Buluşa ait bileşikler ayrıca, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, iltihap, proktit, çölyak hastalığı, enteropatiler, mikroskobik veya kollajenöz kolit, eozinofilik gastroenterit veya proktokolektomi sonrası ortaya çıkan poşitis ve Neonatal sonrası anastomoz gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve abdominal ağrı ve/veya plorospazm, sinirsel sindirim, spastik kolon, spastik kolit, spastik bağırsak, intestinal nöroz, fonksiyonel kolit, mukoza kolit, laksatif kolit ve fonksiyonel dispepsi gibi abdominal rahatsızlıklarla ilişkili herhangi bir rahatsızlık içeren irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal (GI) yolu hastalıklarının tedavisinde, ayrıca, atrofik gastrit, gastrit varialoforme, ülseratif kolit, peptik ülserasyon, piroz ve GI traktusun diğer hasarı, örneğin *Helicobacter pylori*, gastroözofageal reflü hastalığı, diyabetik gastroparezi gibi gastroparezi; ve ülseratif olmayan dispepsi (NUD) gibi diğer fonksiyonel bağırsak bozuklukları; emez, ishal ve viseral inflamasyon tedavisinde faydalıdır.

Buluşun bileşikleri, aşırı aktif mesane, prostatit (kronik bakteriyel ve kronik bakteriyel olmayan prostatit), prostatini, interstisyel sistit, üriner inkontinans ve iyi huylu prostat hiperplazisi, aneksit, pelvik inflamasyon, bartholinitis ve vajinit gibi genitoüriner yol rahatsızlıklarının tedavisinde de yararlıdır. Özellikle, aşırı aktif mesane ve üriner inkontinans.

Buluşun bileşikleri ayrıca retinitis, retinopatiler, üveit ve göz dokusuna akut hasar, yaşa bağlı maküler dejenerasyon veya glokom, konjonktivit gibi oftalmik hastalıkların tedavisinde de yararlıdır.

Buluşun bileşikleri ayrıca, kısıtlayıcı tip ve aşırı yeme/boşaltma tipi alt tipleri de dahil olmak üzere anoreksi nervoza; boşaltıcı tip ve boşaltıcı olmayan tip alt tipleri de dahil olmak üzere bulimia nervoza; obezite; kompulsif yeme bozuklukları; aşırı yeme bozukluğu gibi yeme bozukluklarının ve diğer yeme bozukluklarının tedavisinde de yararlıdır.

Buluşun bileşikleri, alerji dermatit, solunum yolunun aşırı duyarlılığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşit, septik şok, Sjögren sendromu, glomerulonefrit, ateroskleroz, malign hücrelerin büyümesi ve metastazı. myoblastik lösemi, diyabet, menenjit, osteoporoz, yanık yaralanması, iskemik kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalık, varisli damarlar, glokom tedavisinde de yararlıdır.

Burada kullanılan şekliyle "tedavi etme" ve "tedavi" terimi, söz konusu terimin geçerli olduğu hastalık, bozukluk veya rahatsızlığın veya bu hastalık, bozukluk veya durumun bir veya daha fazla semptomunun tersine çevrilmesi, hafifletilmesi, önlenmesi veya engellenmesi dahil iyileştirici, palyatif ve profilaktik tedaviyi ifade eder.

Ayrıca bu buluş, en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ve terapötik olarak etkili bir miktarda bir formül (I) bileşiği içeren farmasötik bileşimler sağlar.

Bu buluşun farmasötik bileşimlerini hazırlamak için, etken madde olarak baz veya asit ilaveli tuz formunda belirli bir bileşiğin etkili bir miktarı, uygulama için istenen preparat şekline bağlı olarak çok çeşitli formlar alabilen en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ile yakın bir karışımda birleştirilir. Bu farmasötik bileşimler, tercihen oral uygulama, rektal uygulama, perkütanöz uygulama veya parenteral enjeksiyon için uygun birim dozaj formundadır.

Örneğin, bileşimlerin oral dozaj formunda hazırlanmasında, genel sıvı farmasötik taşıyıcılarından herhangi biri kullanılabilir; örneğin, süspansiyon, şurup, iksir ve solüsyon gibi oral sıvı preparatlarda su, glikoller, yağlar, alkoller ve benzerleri; toz,

hap, kapsül ve tabletlerde, nişastalar, şekerler, kaolin, kayganlaştırıcılar, bağlayıcılar, parçalayıcı maddeler ve benzerleri gibi katı farmasötik taşıyıcılar. Kolay uygulamaları sayesinde, tabletler ve kapsüller, katı farmasötik taşıyıcılar açıkça kullanıldığı en avantajlı oral dozaj birimi formunu temsil eder. Parenteral enjeksiyon bileşimleri için, 5 farmasötik taşıyıcı esas olarak steril su içerir, ancak etken maddenin çözünürlüğünü iyileştirmek için başka bileşenler de dahil edilebilir.

Enjekte edilebilir solüsyonlar, örneğin bir salin solüsyonu, bir glikoz solüsyonu veya her ikisinin bir karışımını içeren bir farmasötik taşıyıcı kullanılarak hazırlanabilir. Enjekte edilebilir süspansiyonlar ayrıca uygun sıvı taşıyıcılar, süspanse edici 10 maddeler ve benzerleri kullanılarak hazırlanabilir. Perkütanöz uygulama için uygun bileşimlerde farmasötik taşıyıcı, isteğe bağlı olarak, cilde önemli ölçüde zararlı bir etkiye neden olmayan uygun katkı maddelerinin küçük oranlarıyla isteğe bağlı olarak kombine edilmiş bir nüfuz artırıcı ajan ve/veya uygun bir ıslatıcı madde içerebilir. Etken maddenin cilde uygulanmasını kolaylaştırmak ve/veya istenen bileşimleri 15 hazırlamaya yararlı olmak için söz konusu katkı maddeleri seçilebilir. Bu topikal bileşimler, çeşitli yollarla, örneğin bir transdermal yama, bir spot veya bir merhem olarak verilebilir. Formül (1) bileşiklerinin ilave tuzları, karşılık gelen baz formu üzerinde artan suda çözünürlüklerinden dolayı, sulu bileşimlerin hazırlanmasında daha uygundur.

20 Buluşun farmasötik bileşimlerinin, uygulama kolaylığı ve dozajın muntazamlığı için dozaj birimi formunda formüle edilmesi özellikle avantajlıdır.

Burada kullanıldığı şekliyle "dozaj birim formu", birim dozaj olarak uygun fiziksel olarak ayrı birimlere değinmektedir, her birim, gerekli farmasötik taşıyıcı ile birlikte istenen terapötik etkiyi üretmek üzere hesaplanmış önceden belirlenmiş miktarda 25 etken madde içerir. Bu tür dozaj birim formlarının örnekleri, tabletler (çentikli veya kaplamalı tabletler dahil), kapsüller, haplar, toz paketleri, enjekte edilebilir solüsyon veya süspansiyonlar, çay kaşığı dolular, servis kaşığı dolgular ve benzerleri ile bunların ayrıştırılmış katlarıdır.

Oral uygulama için, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, örneğin, ağlayıcı maddeler 30 (örneğin, önceden jelatinleştirilmiş mısır nişastası, polivinilpirrolidon, hidroksipropilmetilselüloz ve benzerleri), dolgu maddeleri (örn. laktoz, mikrokristal selüloz, kalsiyum fosfat ve benzeri), kayganlaştırıcılar (örn. magnezyum stearat, masal, silika ve benzerleri), parçalayıcı maddeler (örn. örneğin patates nişastası,

sodyum nişasta glikolat ve benzeri), ıslatıcı maddeler (örneğin sodyum laurilsülfat) ve benzerleri gibi farmasötik olarak kabul edilebilir ekşiyanlar ve taşıyıcılar ile geleneksel araçlarla hazırlanan tabletler (hem yutulabilir hem de çiğnenebilir formlar), kapsüller veya jelkaps gibi katı doz formlarını alabilir. Bu tabletler ayrıca teknikte iyi bilinen yöntemlerle de kaplanabilir.

Oral uygulama için sıvı preparatlar, örneğin solüsyon, şurup ya da süspansiyon vb. şeklini alabilir ya da kullanımdan önce su ve/veya başka bir uygun sıvı taşıyıcı ile karıştırılacak kuru bir ürün olarak formüle edilebilirler. Bu gibi sıvı preparatlar, geleneksel yollarla, isteğe bağlı olarak, askıya alma maddeleri (örneğin sorbitol şurubu, metilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz veya hidrojene yenebilir yağlar), emülsifiye edici maddeler (örneğin lesitin veya akasya), sulu olmayan taşıyıcılar (örneğin, badem yağı, yağlı esterler veya etil alkol gibi), tatlandırıcılar, tat vericiler, maskeleyici maddeler ve koruyucu maddeler (örn. metil veya propil p-hidroksibenzoatlar veya sorbik asit) gibi diğer farmasötik olarak kabul edilebilir katkı maddeleri ile hazırlanabilir.

Buluşun farmasötik bileşimlerinde yararlı olan farmasötik olarak kabul edilebilir tatlandırıcılar tercihen aspartam, asesülfam potasyum, sodyum siklamat, alitarne, dihidroakinon tatlandırıcı, monellin, steviosid sükraloz (4,1',6'-trikloro-4, 1', 6'-trideoksigalaktosükroz) gibi en az bir yoğun tatlandırıcı veya tercihen sakarin, sodyum veya kalsiyum sakarin ve isteğe bağlı olarak sorbitol, mannitol, fruktoz, sakaroz, maltoz, izomalt, glikoz, hidrojenlenmiş glikoz şurubu, ksilitol, karamel veya bal gibi en az bir toplu tatlandırıcı içerir. Yoğun tatlandırıcılar, düşük konsantrasyonlarda uygun şekilde kullanılır. Örneğin, sodyum sakarin kullanıldığında, söz konusu konsantrasyon, son formülasyonun yaklaşık %0,04 ile %0,1'i (ağırlık/hacim) arasında değişebilir. Toplu tatlandırıcı, yaklaşık %10 ile yaklaşık %35, tercihen yaklaşık %10 ile %15 (ağırlık/hacim) arasında değişen daha büyük konsantrasyonlarda etkili bir şekilde kullanılabilir. Düşük dozajlı formülasyonlardaki tadı acı olan terkip maddelerini maskeleyebilen farmasötik olarak kabul edilebilir tatlandırıcılar, tercihen kiraz, ahududu, siyah frenk üzümü veya çilek aroması gibi meyve aromaları içerir. İki tattan oluşan bir kombinasyon çok iyi sonuçlar verebilir. Yüksek dozajlı formülasyonlarda, Karamelli Çikolata, Nane Ferahlığı, Fantezi ve benzeri gibi daha güçlü farmasötik olarak kabul edilebilir tatlar gerekli olabilir.

Her tat, son bileşim içinde yaklaşık %0,05 ile %1 (ağırlık/hacim) arasında değişen bir konsantrasyonda mevcut olabilir. Bahsedilen güçlü tatların kombinasyonları avantajlı bir şekilde kullanılmaktadır. Tercihen, formülasyonun koşulları altında herhangi bir tat ve/veya renk değişikliği veya kaybı geçirmeyen bir tatlandırıcı kullanılır.

- 5 Formül (I) bileşikleri, örneğin bolus enjeksiyonu veya sürekli intravenöz infüzyon ile uygun intravenöz, intra-muskuler veya subkütan enjeksiyon yoluyla enjeksiyonla parenteral uygulama için formüle edilebilir. Enjeksiyon formülasyonları, birim dozaj formunda, örneğin ek koruyucu madde de dahil olmak üzere ampullerde veya çok dozlu kaplarda sunulabilir. Yağlı veya sulu taşıyıcılar içinde süspansiyonlar, 10 solüsyonlar veya emülsiyonlar gibi biçimler alabilirler ve izotonize edici, askıya alma, stabilize edici ve/veya dağıtıcı maddeler gibi formülasyon maddeleri içerebilirler. Alternatif olarak, etken madde, kullanmadan önce uygun bir araçla, örneğin steril pirojensiz su ile karıştırılmak üzere toz formunda olabilir.

- Formül (I) bileşikleri, örneğin, kakao yağı ve/veya diğer gliseridler gibi geleneksel 15 süpozituar bazları içerenler gibi fitiller veya retansiyon lavmanları gibi rektal bileşimlerde de formüle edilebilirler.

- Ligand-kapılı iyon kanallarının aracılığına bağlı hastalıkların tedavisinde yetkin kişiler, aşağıda verilen test sonuçlarından formül (I) bileşiğinin terapötik olarak etkili miktarını kolaylıkla belirleyecektir. Genel olarak, terapötik olarak etkili bir dozun, tedavi edilecek 20 hastanın vücut ağırlığına göre yaklaşık 0,001 mg/kg ile yaklaşık 50 mg/kg, daha tercihen yaklaşık 0,01 mg/kg ile yaklaşık 10 mg/kg arasında olacağı düşünülmektedir. Terapötik olarak etkili dozu, gün boyunca uygun aralıklarla iki veya daha fazla alt doz halinde tatbik etmek uygun olabilir. Bahsi geçen alt dozlar, örneğin, birim dozaj formları başına yaklaşık 0,1 mg ila yaklaşık 1000 mg, daha özel olarak yaklaşık 1 ila 25 yaklaşık 500 mg etken madde içeren birim dozaj formları olarak formüle edilebilir.

Burada kullanıldığı şekliyle, bir bileşiğin "terapötik olarak etkili bir miktarı", bir bireye veya hayvana uygulandığında, birey veya hayvanda fark edilebilir P2X7 reseptör antagonistik yanıtı oluşmasına neden olacak şekilde yeterince yüksek bir bileşik ile sonuçlanan bir bileşiğin miktarıdır.

- 30 Uygulamanın tam dozajı ve sıklığı, kullanılan formül (I) belirli bileşiğine, tedavi edilen belirli duruma, tedavi edilen durumun ciddiyetine, hastanın yaşı, kilosu ve genel fiziksel durumuna ve teknikte uzman kişilerce iyi bilindiği gibi hastanın alıyor olabileceği diğer ilaçlara bağlıdır. Ayrıca, "terapötik olarak etkili miktar", tedavi edilen

hastanın tepkisine bağılı olarak ve/veya bu buluşun bileşiklerini reçete eden hekimin değerlendirmesine bağılı olarak azaltılabilir veya artırılabilir. Yukarıda belirtilen etkili günlük miktarlar bu nedenle sadece kılavuz olarak verilmiştir.

5 Adlandırma ve Yapılar

Genel olarak, bu Başvuruda kullanılan adlandırma, ChemSketch™'ye (ACDLabs) dayanmaktadır ve IUPAC sistematik adlandırmasına göre üretilmektedir. Burada gösterilen kimyasal yapılar ISIS® 2.2 sürümü kullanılarak hazırlanmıştır. Buradaki yapılar bir karbon, oksijen, sülfür veya azot atomu üzerinde görünen herhangi bir açık değerlik, aksi belirtilmedikçe bir hidrojen atomunun varlığını gösterir. Nitrojen içeren bir heteroaril halkanın bir nitrojen atomu üzerinde açık bir değerde olduğu ve R¹, R², R³ vb. değişkenlerin heteroaril halkasında gösterildiği durumlarda, bu değişkenler açık değerlik azotuna bağlanabilir veya birleştirilebilir. Bir yapıda şiral merkezin mevcut olduğu fakat kiral merkez için spesifik bir stereokimya gösterilmediği durumlarda, kiral merkez ile ilişkili her iki enantiomer, yapı tarafından kapsanmaktadır. Burada gösterilen bir yapının, çoklu totomerik formlarda mevcut olabildiği durumlarda, bu gibi tautomerlerin tümü, yapı tarafından kapsanmaktadır. Buradaki yapı içinde temsil edilen atomların, bu gibi atomların tüm doğal olarak oluşan izotoplarını kapsaması amaçlanmıştır. Bu nedenle, örneğin, burada temsil edilen hidrojen atomları, döteryum ve trityum içermesi ve karbon atomlarının ¹³C ve ¹⁴C izotopları içereceği kastedilmektedir.

Kısaltmalar

25

Diyagramlarda ve sonrasındaki Örneklerde kullanılan kısaltmalar aşağıda verilmiştir:

AcOH: Asetik asit
 anh: Susuz
 30 AcONa: Sodyum asetat
 Boc: Tert-butyl-karbonat
 Boc₂O: Di-ter-butyl dikarbonat
 CC: Kolon kromatografisi

DAST: Dietilaminosülfür triflorür

DCM: Diklorometan

DEA: Dietilamin

DIAD: Diizopropilazodikarboksilat

5 DIBAL: Diizobütilalüminyumhidrit

DIPEA: Diisopropilethilenamin

DMAP: Dimetilaminopiridin

DMF: dimetilformamid

DMSO: Dimetil sülfoksit

10 Et₂O: Dietil eter

EtOAc: Etil asetat

EtOH: Etanol

ESI: Elektrosprey iyonizasyonu

HBTU: N,N,N',N'-Tetrametil-0-(1H-benzotriazol-1-yl)üronyum hekzafluorofosfat;

15 h: saat;

Hrs: saatler

M: molar

MeCN: Asetonitril

MeOH: Metanol

20 Min: Dakika(lar)

Ni-Raney: Nikel Raney

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

rt: Oda sıcaklığı

TFA Trifloroasetik asit

25 THF: Tetrahidrofuran;

TLC: İnce Katman Kromatografisi

TMSCN Trimetilsililsiyani;

UPLC-MS: UltraPerformance LikitKhromatografi-Kütle Spektrometresi

XPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanten.

30

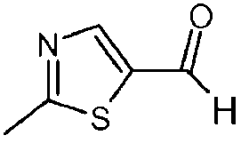
Deneysel bölüm

Aşağıdaki örnekler bu buluşu göstermektedir. Aksi açıkça belirtilmedikçe, tüm ayrıntılar (özellikle yüzdeler ve miktarlar) ağırlıkla ilgilidir

5

Ara bileşiklerin bir sentezi

Örnek A.1

a) Ara madde (1)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

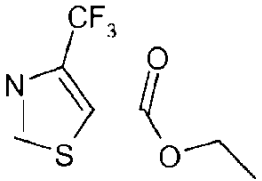
10

2-Bromomalonaldehid (1,5 g, 9,94 mmol, 1 eşd.) ve tiyoasetamit (0,83 g, 11,05 mmol, 1,11 eşd.), DCM (10 mL) içerisinde süspanse edildi ve 0 °C'ye kadar soğutuldu, ardından damla damla DIPEA (1,75 mL, 10,05 mmol, 1,01 eşd.) eklendi. Elde edilen kahverengi solüsyon, 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı su (50 mL) ile seyreltildi ve organik faz toplandı. Sulu faz üç kez DCM (10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtre edildi ve buharlaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20 mL) ile yıkandı, anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtre edildi ve son olarak buharlaştırılarak, saf ana ürün, kahverengi bir yağ (0,40 g, verim %31) olarak elde edildi.

15

20

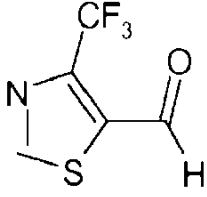
Örnek A.2

a) Ara madde (2a)		hazırlığı
----------------------	---	-----------

25

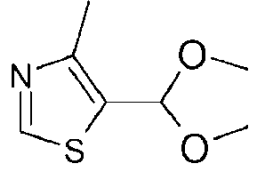
Etil 2-amino-4-(triflorometil)-5-tiyazol-karboksilat (1,15 g, 4,79 mmol, 1 eşd), 1.3-dioksan (27 mL) içerisinde çözündürüldü ve oda sıcaklığında izoamitnitrit (1,51 g,

12,93 mmol, 2,7 eşd.) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 80 °C'de ısıtıldı ve 1 saat sonra TLC (80/20 petrol eteri/EtOAc) ile başlangıç maddesinin tamamen dönüşümü gözlemlendi. Solvent, *vakum altında* uzaklaştırıldı ve ham madde, doğrudan faz üzerinde (95/5 → 90/10 petrol eteri/EtOAc) flaş kromatografisiyle saflaştırıldı ve sarı bir yağ olarak saf 2a (0,94 g, %87 verim) elde edildi.

b) Ara madde (2b)		hazırlığı
----------------------	---	-----------

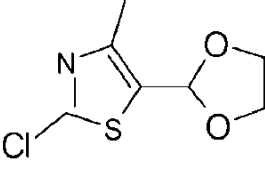
Ara madde 2a (0,82 g, 3,66 mmol, 1 eşd.) argon atmosferi altında kuru DCM (18 mL) içinde çözüldü ve -70 °C'ye soğutuldu. Daha sonra DCM içinde 1M DIBAL (4,1 mL, 4,10 mmol, 1,12 eşd.) 10 dakika boyunca damla damla eklendi ve karışım aynı sıcaklıkta 1,5 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye getirildi, su (0,186 mL), %15 NaOH (0,186 mL) ve ikinci bir kısım su (0,186 mL) ardışık olarak eklendi ve karışım, alüminyum tuzu tamamen çökene kadar (5 dak.) karıştırıldı. Karışım susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve filtrelendi. Solvent buharlaştırıldıktan sonra ham madde, doğrudan faz üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (20 80→50 DCM/petrol eteri), sarı bir yağ halinde saf bir ara madde (2b) (0,3 g, verim %45) elde edildi.

Örnek A.3

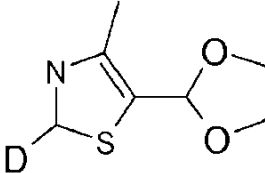
a) Ara madde (3a)		hazırlığı
----------------------	---	-----------

Susuz tolüen (5.5 mL) içinde 4-metil-1,3-tiyazol-5-karbaldehid (0,25 g, 1,97 mmol, 1 eşd.) ve 1,2-etandiol (0,38 mL, 6,88 mmol, 3,5 eşd.) karışımına p-Toluensülfonik asit monohidrat (0,03 g, 0,16 mmol, 0,08 eşd.) ilave edildi. Şişeye Dean-Stark kapanı takıldı ve karışım 6 saat geri akışa ısıtıldı. Ortam sıcaklığına soğutulduktan sonra,

reaksiyon %10 Na₂CO₃ solüsyonu (15 mL) ile söndürüldü. Sulu tabaka etil asetatla (10 mL X 3) ekstrakte edildi. Birleştirilen ekstraktlar, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Tortu silis jel kolonu (%100 DCM → 30/70 EtOAc/ DC) ile saflaştırılarak ara madde (3a) sarı bir yağ olarak elde edildi (0,29 g, verim %86).

<u>b) Ara madde</u> <u>(3b)</u>		hazırlığı
------------------------------------	---	-----------

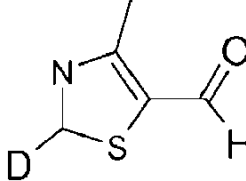
Heksan içindeki 1.6 M n-butilityum (1,28 mL, 2,05 mmol, 1,5 eşd.) argon atmosferi altında -70 °C'de damla damla kuru THF (4,5 mL) içindeki bir ara madde (3a) (0,23 g, 1,37 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna eklendi. Elde edilen koyu renkli solüsyon, -70 °C'de 30 dakika karıştırıldı, kuru THF (2 mL, 2,10 mmol, 1,5 eşd.) içindeki 1.05M karbon tetraklorür, aynı sıcaklıkta damla damla eklendi. 1 saat sonra reaksiyon doymuş sulu bir NH₄Cl (1 mL) solüsyonu ile söndürölüp ve oda sıcaklığında getirildi. Karışım su (10 mL) ve AcOEt (10 mL) arasında bölüştürüldü ve sulu tabaka AcOEt (10 mLx3) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen ekstraktlar, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Tortu, silika jel kromatografisi ile (%100 DCM → 5/95 EtOAc/DCM %0) arındırılarak, koyu renkli yağ olarak ara madde (3b) elde edildi (0,208 g, verim %74).

<u>c) Ara madde</u> <u>(3c)</u>		hazırlığı
------------------------------------	---	-----------

Heksan içindeki 1.6 M n-butilityum (0,632 mL, 1,01 mmol, 2 eşd.), argon atmosferi altında -70 °C'de kuru THF (2,4 mL) içindeki bir (3b) (0,10 g, 0,51 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna damla damla eklendi. Elde edilen koyu renkli solüsyon, -70 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon, döteryum oksit (2 mL) ile söndürüldü ve oda sıcaklığına getirildi. Karışım brin (10 mL) ve AcOEt (10 mL) arasında bölüştürüldü ve sulu tabaka

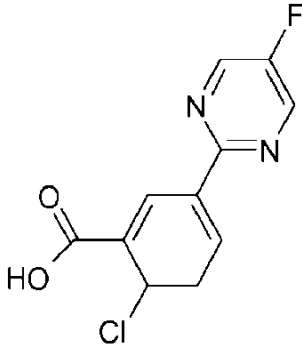
AcOEt (10 mLx2) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen ekstraktlar, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve konsantre edildi. Tortu, sarı bir yağ olarak ara madde (3c) (0,79 g, verim %90) elde edilecek şekilde doğrudan fazlı bir silika jel kolonu (20/80 AcOEt / DCM) üzerinde saflaştırıldı.

5

d) Ara madde 3(d)		hazırlığı
----------------------	---	-----------

THF (1 mL) içerisindeki bir ara madde (3c) solüsyonuna (0,07 g, 0,38 mmol, 1,0 eşd.) sulu 5,0M HCl (0,19 mL, 0,96 mmol, 2,5 eşd.) eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 1,5 saat karıştırıldı. Karışım, brin (10 mL) ve AcOEt (10 mL) arasında bölüştürüldü ve sulu tabaka AcOEt (10 mLx2) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstratlar, doymuş sodyum bikarbonat (20 mL) ile yıkandı, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve sarı bir katı (0,37 g, %74,7) halinde ara madde (3d) elde edilecek şekilde konsantre edildi.

15 Örnek A.4

c) Ara madde (4)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

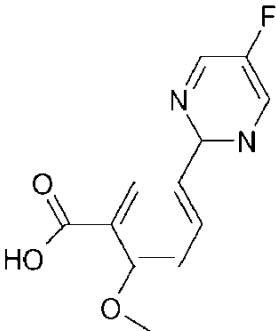
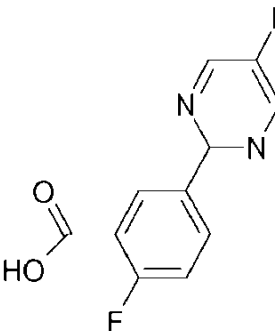
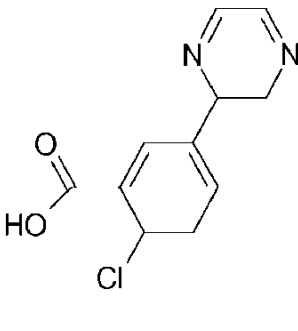
Bir mikrodalga flakonunda (20 mL hacim), 3-karboksi-4-klorofenilboronik asit (0,210 g, 1 mmol, 1,0 eşd.), 2-kloro-5-floro-1,3-pirimidin (0,175 g, 1,25 mmol, 1,25 eşd.) tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) (0,023 g, 0,02 mmol, 0,02 eşd.) ve sezyum karbonat (0,5 g, 1,5 mmol, 1,5 eşd.), gazı giderilmiş 5/1 DMF/H₂O solüsyonu (2,5 mL) içinde süspanse edildi. Şişe kapatıldı, nitrojen ile yıkandı ve 5 dakika süreyle mekanik olarak

20

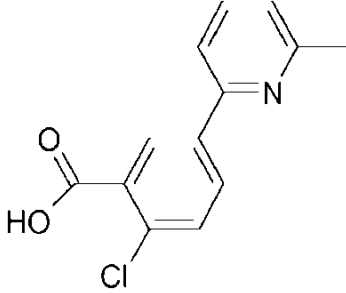
karıştırıldı. Karışım daha sonra bir mikrodalga reaktöründe 80 °C'de ısıtıldı. Elde edilen sarı süspansiyon, vakumda buharlaştırıldı, su (20 mL) eklendi, ardından 1/1 DCM/AcOEt (20 mL) ve %37 HCl (10 mL) eklendi. Elde edilen solüsyon, bir ayırma hunisine döküldü ve iki kere 1/1 DCM/EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstratlar, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve beyaz bir toz halinde ara madde (4) (0,214 g, verim %85) elde edilecek şekilde buharlaştırıldı.

Benzer bir prosedür kullanılarak 3-karboksi-4-metoksifenilboronik asitten (0,248 g, verim %99) başlanarak ara madde (5) hazırlandı ve ara madde (6) 3-karboksi-4-florofenilboronik asitten (0,235). g, %99 verim) başlanarak hazırlandı.

- 10 Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-5-floro-1,3-pirimidin, 2-kloropirazin ile ikame edilerek, ara madde (7), 3-karboksi-4-klorofenilboronik asitten (0,1 g, verim %85) başlanarak hazırlandı.

Ara madde (5)	Ara madde (6)	Ara madde (7)
		

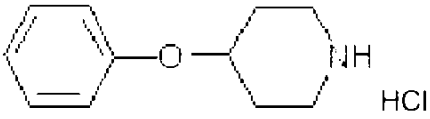
15 Örnek A.5

<u>c) Ara madde (8)</u>		hazırlığı
-------------------------	--	-----------

Bir mikrodalga flakonunda (20 mL hacim), 3-karboksi-4-klorofenilboronik asit (0,218 g, 0,92 mmol, 2,0 eşd.), 2-kloro-6-metilpiridin (0,05 mL, 0,46 mmol, 1 eşd.),

paladyasetat (0,017) g, 0,08 mmol, 0,17 eşd.), Xphos (0,09 g, 0,157 mmol, 0,34 eşd.) ve sodyum karbonat (0,147 g, 3 mmol, 3 eşd.) gazı giderilmiş 10/1 dioksan/H₂O solüsyonu (2,5 mL) içinde süspanse edildi. Şişe kapatıldı, nitrojen ile yıkandı ve 5 dakika süreyle mekanik olarak karıştırıldı. Karışım daha sonra bir mikrodalga reaktöründe 80 °C'de 2 saat ısıtıldı. Elde edilen siyah süspansiyon, vakumda buharlaştırıldı, su (20 mL) eklendi, ardından 1/1 DCM/AcOEt (20 mL) ve %37 HCl (10 mL) eklendi. Elde edilen solüsyon, bir ayırma hunisine döküldü ve elde edilen tabaka ayrılıp ve buharlaştırıldı. Elde edilen beyaz toz, MeOH (3 mL) ile işlendi, filtrelendi ve son olarak buharlaştırıldı, ara madde (8) beyaz bir toz olarak elde edildi (0,11 g, verim %95).

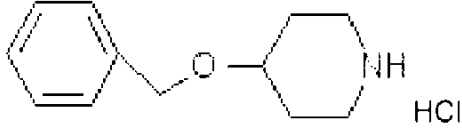
Örnek A.6

c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

Trifenilfosfin (1.69 g, 6.46 mmol, 1.3 eşd.), kuru THF (8.5 mL), DIAD (1.27 mL, 6.46 mmol, 1,3 eşd.) içindeki bir 4-hidroksi-N-Boc-piperidin (1.00 g, 4.97 mmol, 1 eşd.) ve fenol (0,51 g, 5.47 mmol, 1.1 eşdeğer) bir karışıma eklendi ve daha sonra 10 dakika içinde yavaş yavaş eklendi. Karışım, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı, daha sonra solvent buharlaştırıldı ve tortu, silika jeli üzerinde akıtma kromatografisi ile saflaştırıldı (elüan petrol eteri/EtOAc 95/5 ila 90/10). 4-fenoksi-N-boc-piperidin soluk pembe bir yağ halinde elde edildi (0,72 g, 2.61 mmol, %52 verim).

4-Fenoksi-N-boc-piperidin (0,72 g, 2.61 mmol, 1 eşd.), Dioksan (5 mL) içindeki bir 4M HCl solüsyonu içinde çözüldü ve solüsyon, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Solüsyon buharlaştırıldı ve kalıntı, yüksek vakum altında kurutuldu. Tortu daha sonra MeCN (5 mL) ile toz haline getirildi, filtrelendi ve MeCN (1-2 mL) ile yıkanıp beyaz bir katı olarak ara madde (9) (0,45 g, 2.09 mmol, %81 verim) elde edildi.

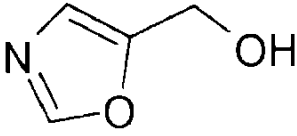
Örnek A.7

c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	--	-----------

4-hidroksi-N-Boc-piperidin (1.18 g, 4.97 mmol, 1 eşd) kuru THF (10 mL) içinde
5 çözöldü ve solüsyon, 0 °C'ye kadar soğutuldu, daha sonra NaH (0,248 g, mineral yağ
içinde %60 dispersiyon, 5.96 mmol, 1.2 eşd.) kısımlar halinde eklendi. Süspansiyon,
30 dakika boyunca oda sıcaklığında kuvvetlice karıştırıldı. Daha sonra benzil bromür
(1.1 g, 6.46 mmol, 1.3 eşdeğer) damla damla eklendi ve karışım geri akışa kadar
ısıtıldı. 1 saat sonra NaH (0,103 g, mineral yağ içinde %60 dispersiyon, 2.48 mmol,
10 0,5 eşd.) ve benzil bromür (0,423 g, 2.48 mmol, 0,5 eşd.) ardışık olarak eklendi ve
karışım, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. İlave bir NaH kısmı (0,207 g, mineral yağ
içinde %60 dispersiyon, 5 mmol, 1 eşd.) eklendi ve reaksiyon karışımı 1 saat geri
akıtılıp gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, sulu doymuş
NH₄Cl (50 mL) içine dököldü ve EtOAc (30 mLX3) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik
15 ekstraktlar anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve solvent vakumda
uzaklaştırıldı. Tortu, renksiz bir yağ halinde saf 4-benziloksi-N-boc-piperidin (1.4 g,
4.83 mmol, verim %97) elde edilecek şekilde silika jeli (elüan 90/10 petrol eteri/AcOEt)
üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. 4-benziloksi-N-boc-piperidin (1.4g, 4.83
mmol, 1eşd.), dioksan (10 mL) içerisinde çözöndüröldü. Dioksan (5 mL) içindeki A4M
20 HC1 solüsyonu damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 5 saat
karıştırıldı. Daha sonra dioksan (3 mL) içindeki bir 4M HC1 solüsyonu eklenip
reaksiyon karışımı gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Son olarak, solvent
vakumda uzaklaştırılarak, kirli beyaz bir katı halinde saf ara madde (10) (1 g, 4.38
mmol, %99 verim) elde edildi.

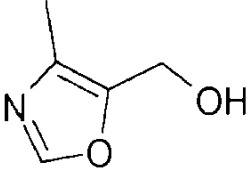
25

Örnek A.8

c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

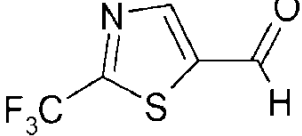
Etil oksazol-5-karboksilat (1 g, 7.09 mmol, 1 eşd.), EtOH (14 mL) içerisinde çözündürüldü ve karışım 0 °C'ye kadar soğutuldu. Sodyum borohidrür (0,54 g, 14.17 mmol, 2 eşd.) karıştırılırken kısımlar halinde eklendi ve daha sonra karışımın oda sıcaklığına kadar ısıtıldı. Gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dönüşüm, TLC (95/5 DCM / MeOH) ile tamamlandı. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve gaz çıkışı sona erene kadar 2N HCl damlatılarak eklendi (pH 5-6). Elde edilen süspansiyon, indirgenmiş basınçta konsantre edildi ve tortu, bir DCM/MeOH = 95/5 karışımı olarak elüent kullanılarak flaş kromatografisiyle (SiO₂) arıtıldı. Saf ara madde (11), renksiz bir yağ halinde (0,49 g, verim %70) elde edildi.

Örnek A.9

c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

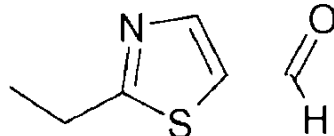
Uygun etil oksazol-5-karboksilat türevi (1.1 g, 7.09 mmol, 1 eşd.), EtOH (14 mL) içerisinde çözündürüldü ve karışım 0 °C'ye soğutuldu. NaBH₄ (14.17 mmol, 2 eşd.), karıştırılırken kısımlar halinde eklendi ve daha sonra karışım, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı. Geri akışta 2 saat sonra, dönüşüm TLC (95/5 DCM / MeOH) ile tamamlandı. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve gaz çıkışı sona erene kadar 2N HCl damlatılarak eklendi (pH 5-6). Elde edilen süspansiyon, indirgenmiş basınçta konsantre edildi ve tortu, bir DCM/MeOH = 95/5 karışımı olarak elüent kullanılarak flaş kromatografisiyle (SiO₂) arıtıldı. Saf ara madde (12), renksiz bir yağ halinde elde edildi (0,46 g, verim %58).

Örnek A. 10

c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

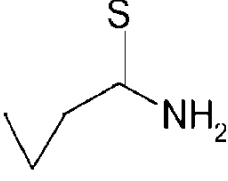
Etil 2-(triflorometil)tiyazol-5-karboksilat (0,50 g, 2.22 mmol, 1 eşd.), argon atmosferi altında kuru DCM (11 mL) içerisinde çözündürüldü ve -70 °C'ye soğutuldu. Daha sonra DCM'de 1M DIBAL (2,5 mL, 2,49 mmol, 1,12 eşd.) 10 dakika boyunca damla damla eklendi ve karışım aynı sıcaklıkta 1,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye getirildi, su (0,10 mL), %15 NaOH (0,10 mL) ve ikinci bir kısım su (0,25 mL) ardışık olarak eklenip karışım, alüminyum tuzu tamamen çökene kadar karıştırıldı (5 dakika). Karışım, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve filtrelendi. Solvent buharlaştırıldıktan sonra ham madde, doğrudan faz üzerinde (30/70 DCM/petrol eteri → %100 DCM) flaş kromatografisiyle saflaştırılarak, saf bir ara madde (13) sarı bir yağ halinde elde edildi (0,3 g, verim %75).

Örnek A.11

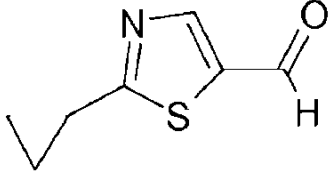
c) Ara madde (9)		hazırlığı
---------------------	---	-----------

2-Bromomalonaldehid (0,71 g, 4,70 mmol, 1 eşd.) ve propanetiyamid (0,42 g, 4,71 mmol, 1 eşd.), DCM (10 mL) içerisinde süspanse edildi ve 0 °C'ye kadar soğutuldu, ardından iki kısım halinde DIPEA (0,82 mL, 4,71 mmol, 1 eşd.) eklendi. Elde edilen kahverengi solüsyon, 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20 mL) ile yıkandı, anhydride üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄ filtrelendi ve sonunda buharlaştırıldı. Ham ürün, direkt bir faz (20/80 EtOAc/petrol eter) üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırıldı, kahverengi bir yağ olarak saf ara madde (14) elde edildi (0,13 g, verim %20).

Örnek A.12

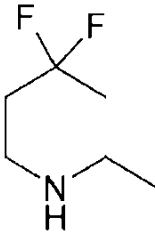
a) Ara madde (15a)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

THF (25 mL) içinde siklopropankarboksamid (0,5 g, 5.8 7 mmol, 1 eş değ.), sodyum karbonat (0,62 g, 5.87 mmol, 1 eşdeğer) ve Lawesson reaktifi (2.37 g, 5.87 mmol, 1 e) 2.5 saat geri akıtıldı. Solvent vakumda uzaklaştırıldı ve ham su (20 mL) ve dietil eter (20 mL) arasında bölüştürüldü. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve son olarak buharlaştırılarak, beyaz bir katı halinde ara madde (15a) (0,44 g, verim %74) elde edildi.

b) Ara madde (15b)		hazırlığı
-----------------------	--	-----------

Kuru THF (2 mL) içerisinde çözündürülmüş 2-Bromomalonaldehit (0,66 g, 4,35 mmol, 1 eşd.), kuru DCM (10 mL) içindeki bir ara madde 15a (0,44 g, 4.35 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna eklendi. Karışım -15 °C'ye soğutuldu; daha sonra kısımlar halinde DIPEA (0,76 mL, 4.35 mmol, 1 eşd.) eklendi. Elde edilen sarı solüsyon, 4 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Solvent, buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20 mL) ile yıkandı, anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırıldı. Ham ürün, direkt faz (10/90 EtOAc / petrol eter) üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırıldı, kahverengi bir yağ olarak saf ara madde (15b) (0,25 g, verim %38) elde edildi.

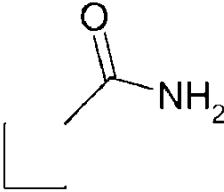
Örnek A.13

c) Ara madde (9) (trifloroasetat tuzu)		hazırlanması
---	---	--------------

Kuru DCM (7.5 mL) içindeki bir 1-boc-2-metilpiperidin-4-on (0,55 g, 2.6 mmol, 1 eşd.) solüsyonu, 0 °C'de soğutuldu ve DAST (0,68 mL, 5.2 mmol, 2 eşd) damla damla eklendi. Reaksiyon, gece boyunca 10 °C'de karıştırıldı, daha sonra DCM (10 mL) ile seyreltildi, NaHCO₃ doymul solüsyon (10mL), su içinde %5 sitrik asit solüsyonu (10 mL) ve son olarak da brin (10 mL) ile yıkandı.. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Tortu, beyaz bir katı halinde 0,53 g saf 1-N-boc-4,4-diflorometil-İl-piperidin elde edilecek şekilde silika jeli (eluent 10/90 EtOAc/petrol eteri) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı.

TFA (2 mL, 26 mmol, 10 eşd.), DCM (8 mL) içerisindeki bir 1-N-boc-4,4-diflorometilpiperidin (0,53 g, 2.25 mmol) solüsyonuna karıştırılarak eklendi, buz banyosu ile soğutuldu. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ısınmaya bırakıldı ve 30 dakika daha karıştırıldı. Solvent, düşük basınçta uzaklaştırıldı, bir TFA tuzu halinde ara 0,73 g ara madde 16 (iki aşamada %70 verim) elde edildi.

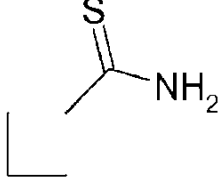
Örnek A.14

a) Ara madde (17a)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Kuru THF içinde bir diklobutankarboksilik asit solüsyonu (1.91 mL, 16.6 mmol, 1 eşd.), tiyonil klorit (4 mL, 50 mmol, 3 eşd.) ile işlendi ve 2 saat geri akıtıldı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu, DCM (5 mL) ile seyreltildi ve düşük basınçta buharlaştırıldı. Tortu, asetonitril (31 mL) içerisinde çözündürüldü, 0 °C'de karıştırılan bir amonyum hidroksit solüsyonuna (59 mL) damla damla eklendi ve bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine

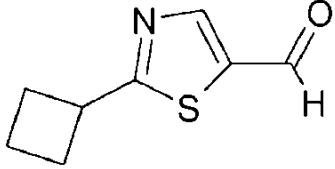
döküldü ve EtOAc (15 mLX2) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstratlar, 0,1 M HCl acq ile yıkandı. Solüsyon (20 mL), su (20 mL) ve tuzlu su (20 mL), anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırılarak ara ürün 17a (0,31 g, verim %16) beyaz bir katı olarak elde edildi.

5

b) Ara madde (17b)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

THF (16 mL) içerisindeki ara madde 17a (0,31 g, 3.17 mmol, 1 eşd.), sodyum karbonat (0,34 g, 3.17 mmol, 1 eşd.) ve Lawesson reaktifi (1.38 g, 3.17 mmol, 1 eşd.) 3 saat boyunca geri akışa alındı. Solvent, vakumda uzaklaştırıldı ve ham su (20 mL) ile dietil eter (20 mL) arasında bölündü. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve son olarak buharlaştırılarak, saf ara ürün, kahverengi bir yağ (0,36 g, verim %31) olarak elde edildi.

10

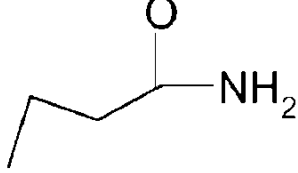
c) Ara madde (17c)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Kuru THF (5 mL) içinde çözülmüş 2-Bromomalonaldehid (0,51 g, 3.15 mmol, 1 eşd.), kuru DCM (8 mL) içindeki bir ara madde 19 (0,36 g, 3.15 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna eklendi. Karışım -15 °C'ye soğutuldu, daha sonra Ar atmosferi altında kısımlar halinde DIPEA (0,55 mL, 3.15 mmol, 1 eşd.) eklendi. Elde edilen kahverengi solüsyon, 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20mL) ile yıkandı, anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırıldı. Ham ürün, doğrudan ara madde (20/80 EtOAc / petrol eter) üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırıldı, saf ara madde (17c) sarı bir sıvı olarak (0,13 g, verim %26) elde edildi.

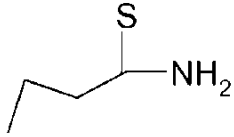
20

25

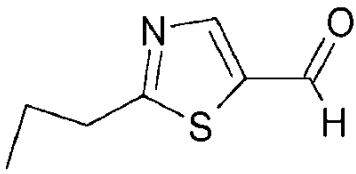
Örnek A.15

a) Ara madde (18a)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Su (31 mL) içindeki %28 amonyum hidroksit solüsyonu, 0 °C'de asetonitril (15.5 mL) içindeki karıştırılmış bir bütiril klorit (0,97 mL, 9.3 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna eklendi. 15 dakika sonra, reaksiyon karışımı bir ayırma hunisine döküldü ve EtOAc (30 mLx3) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstrakt 0,1 M HCl acq ile yıkandı. Solüsyon (20 mL), su (20 mL) ve brin (20 mL), anh üzerinde kurutuldu. Na2SO4, filtrelendi ve son olarak buharlaştırıldı, beyaz bir katı halinde ara ürün 18a (0,32 g, %40 verim) elde edildi.

b) Ara madde (18b)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

THF (17 mL) içindeki ara madde 18a (1.24 g, 14 mmol, 1 eşd.), sodyum karbonat (1.48 g, 14 mmol, 1 eşdeğer) ve Lawesson reaktifi (5.66 g, 14 mmol, 1 eşd.), 3 saat boyunca geri akışa alındı. Solvent, vakumda uzaklaştırıldı ve ham su (20 mL) ile dietil eter (20 mL) arasında bölündü. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na2SO4, filtrelendi ve son olarak buharlaştırılarak, saf ana ürün, kahverengi bir yağ (1,23 g, verim %31) olarak elde edildi.

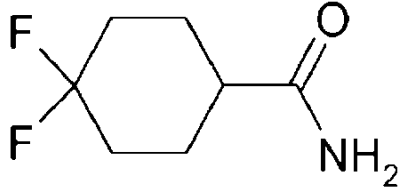
c) Ara madde (18c)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Kuru THF (15 mL) içerisinde çözündürülmüş 2-Bromomalonaldehit (1.88 g, 12 mmol, 1 eşd.), kuru DCM (30 mL) içindeki bir ara madde 18b (1.23 g, 12 mmol, 1 eşd.)

solsüyonuna eklendi. Karışım -15 °C'ye soğutuldu; daha sonra Ar atmosferi altında kısımlar halinde DIPEA (2.16 mL, 12 mmol, 1 eşd.) eklendi. Elde edilen kahverengi solüsyon, 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez

5 NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20 mL) ile yıkandı, anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırıldı. Ham ürün, doğrudan ara madde (20/80 EtOAc / petrol eter) üzerinde flaş kromatografi ile saflaştırıldı, saf ara madde 18c sarı bir sıvı olarak (0,46 g, verim %25) elde edildi.

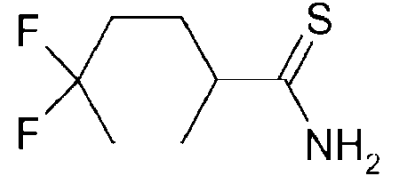
10 Örnek A.16

a) Ara madde (19a)		hazırlığı
-----------------------	--	-----------

4,4-difluorosiklopropankarboksilik asit (1 g, 6.09 mmol, 1 eşd.) kuru THF (37 mL) içerisinde çözündürüldü, -70 °C'ye kadar soğutuldu ve Ar atmosferi altında 4-

15 metilmorfolin (0,67 mL, 6.09 mmol, 1e q) ile işlendi. Daha sonra, -70 °C'de damla damla butilkloroformat (0,79 mL, 6.09 mmol, 1 eşd.) eklendi. 15 dakika sonra, su içinde %28 amonyum hidroksit solüsyonu (7.4 mL) eklendi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırıldı, kalıntı EtOAc içinde çözüldü, su (20 mL) ile yıkanıp anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve

20 son olarak buharlaştırıldı, beyaz bir katı halinde ara ürün 19a (0,86 g, verim %86) elde edildi.

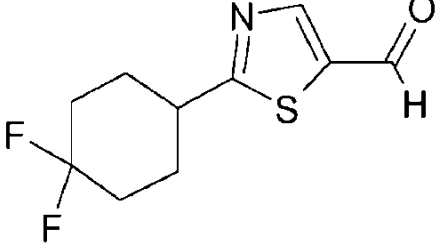
b) Ara madde (19b)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

THF (26 mL) içindeki ara madde 19a (0.86 g, 5,29 mmol, 1 eşd.), sodyum karbonat

25 (0.56 g, 5,29 mmol, 1 eşdeğer) ve Lawesson reaktifi (2.14 g, 5,29 mmol, 1 eşd.), 3

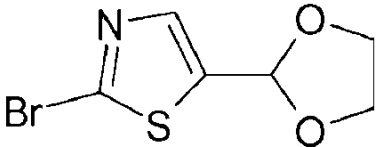
saat boyunca geri akışa alındı. Solvent, vakumda uzaklaştırıldı ve ham su (20 mL) ile dietil eter (20 mL) arasında bölündü. Organik tabaka anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve son olarak buharlaştırılarak, kırık beyaz bir katı halinde ara madde 19b (0,09 g, verim %99) elde edildi.

5

c) Ara madde (19c)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Kuru THF (10 mL) içerisinde çözündürülmüş 2-Bromomalonaldehit (0,97 g, 6.11 mmol, 1 eşd.), kuru DCM (15 mL) içindeki bir ara madde 19b solüsyonuna (1.09 g, 6.11 mmol, 1 eşd.) eklendi. Karışım -15 °C'ye soğutuldu, daha sonra Ar atmosferi altında kısımlar halinde DIPEA (1,06 mL, 6.11 mmol, 1 eşd.) eklendi. Elde edilen kahverengi solüsyon, 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvent, buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kahverengi kalıntı Et₂O (20 mL) içerisinde çözündürüldü, iki kez NaHCO₃ doymuş solüsyon (20 mL) ve brin (20 mL) ile yıkandı, anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırıldı. Ham ürün, direkt fazda (30/70 EtOAc/petrol eter) flaş kromatografi ile saflaştırılarak, renksiz bir sıvı halinde saf ara madde 19c (0,34 g, verim %24) elde edildi.

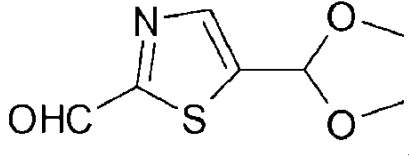
Örnek A.17

a) Ara madde (20a)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

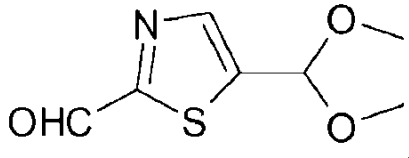
20

2-bromo-5-formil-1,3-tiyazol (0,384 g, 2 mmol, 1 eşd.), p-tolüensülfonik asit (0,031 g, 0,16 mmol, 0,08 eşdeğer) ve etilenglikol (0,334 mL, 6 mmol, 3) karışımı. eq) kuru tolüen (12 mL) içinde bir Dean-Stark aparatı kullanılarak 3 saat refluks edildi. Daha sonra solvent çıkarıldı ve tortu, renksiz bir yağ halinde ara madde 20a (0,33 g, verim

%70) elde edilecek şekilde silika jel (%100 Petrol eteri → 20/80 EtOAc/Petrol eteri) üzerinde flaş kromatografisiyle saflaştırıldı.

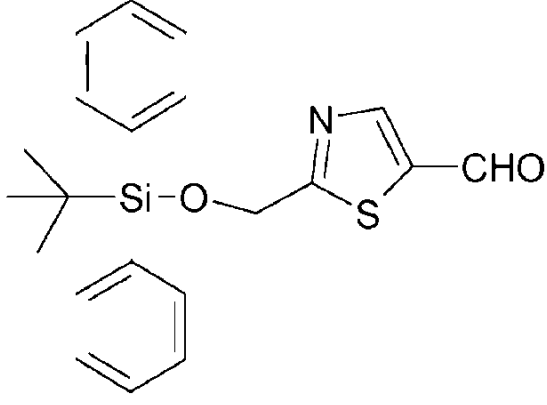
b) Ara madde (20b)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

- 5 Ara madde 20a (0,33 g, 1.4 mmol, 1 eşd.) kuru THF (2 mL) içinde çözülüp -70 °C'ye soğutuldu. Ardından heksan içindeki bir 1.6M n-BuLi solüsyonu (0,96 mL, 1.54 mmol, 1.1 eşd.) Ar atmosferi altında damla damla eklendi. 50 dakika sonra, DMF (0,08 mL, 3 mmol, 1.6 eşdeğer) -70 °C'de damla damla eklendi ve reaksiyon bu sıcaklıkta 50 dakika karıştırıldı. Daha sonra NH₄Cl (sulu doymuş solüsyon, 10 mL) eklendi ve
- 10 reaksiyon, oda sıcaklığına kadar ısıtıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra DCM (20 mLx2) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik ekstraktlar anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırılarak ara ürün 20b (0,225 g, verim %87) turuncu bir yağ olarak elde edildi.

c) Ara madde (20c)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

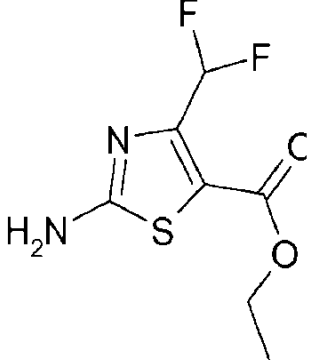
15

- Sodyum borohidrit (0,046 g, 1.215 mmol, 1 eşd.), 0 °C'de ve azot atmosferi altında, metanol (2 mL) içinde karıştırılmış bir ara madde 20b (0,225 g, 1.25 mmol, 1 eşd.) solüsyonuna kısımlar halinde eklendi. Reaksiyon 30 dakika 0 °C'de karıştırıldı, daha sonra solvent düşük basınçta buharlaştırıldı. Tortu, 2/1 EtOAc/DCM (10 mL) ve su
- 20 (10 mL) arasında ayrıştırıldı, organik tabaka, anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve sonunda buharlaştırılarak ara ürün 20c (0,19 g, verim %84) turuncu bir yağ olarak elde edildi.

d) Ara madde (20d)		hazırlığı
-------------------------------	--	------------------

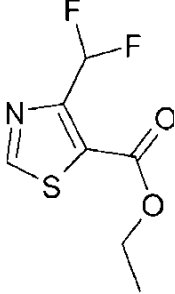
- Nitrojen atmosferi altında 0 °C'de tert-butildifenilsililklorid (0,30 g, 1.01 mmol, 1.1 eş değ.), kuru DCM'de (1.5 mL) içinde ara madde 20c (0,19 g, 1 mmol, 1 eşd.) ve imidazolün (0,072 g, 1.05 mmol, 1.05 eşd.) manyetik olarak karıştırılan bir solüsyonuna eklendi. 2 saat sonra reaksiyon, oda sıcaklığına kadar ilitildi ve NaHCO₃ doymuş solüsyonu (4 mL) içine döküldü. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Tortu (0,47 g), THF (10 mL) içerisinde çözündürüldü ve oda sıcaklığında 5N HCl (3 mL) ile işlendi. 2 saat sonra, reaksiyon karışımı NaHCO₃ doy. solüsyonu (3 mL) ve DCM (10 mL x 2) ile ekstrakte edildi.
- Birleşik organik ekstraktlar anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı, renksiz bir yağ halinde ara madde 20d (0,194 g, verim %51) elde edildi.

Örnek A.18

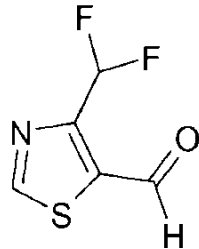
a) Ara madde (21a)		hazırlığı
-------------------------------	---	------------------

Nitrojen atmosferi altında 0 °C'de etil 4,4-difloroasetoasetata (2.5 g, 15.0 mmol, 1 eşd.) damla damla sülfürlü klorür (1.23 mL, 15.2 mmol, 1.01 eşd.) eklendi ve gece

boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon EtOAc (20 mL) ile seyreltildi ve bir buz/su karışımına (20 mL) döküldü. Organik tabaka anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı, 2-kloro-4,4-difloroasetoasetat içinde 3.2 g ham sarı bir yağ halinde elde edildi. Ham ürün etanol (10 mL) içerisinde çözündürüldü, tiyoüre (3.2 g, 30 mmol, 2 eşd.) ile işlendi ve 1 saat 101 °C'de bir mikrodalga reaktöründe ısıtıldı. Daha sonra, çözücü, vakumla çıkarıldı ve tortu, doymuş NaHCO₃ (10 mL) ve EtOAc (10 mL) içinde ayrıştırıldı. Organik katman, brin (20 mL) ile yıkandı, anh üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün dietil eter ile işlendi, filtrelendi ve vakumda kurutuldu, 1.37 gr (%41 ürün) ara ürün 21a sarı bir katı halinde elde edildi.

b) Ara madde (21b)		hazırlığı
-----------------------	--	-----------

Ara ürün 21a (1.37 g, 6.16 mmol, 1 eşd.) Dioksan (35 mL) içerisinde çözündürüldü, izoamilitit (2.24 mL, 16.64 mmol, 2.7 eşdeğer) eklendi ve reaksiyon karışımı 1 saat 80 °C'de ısıtıldı. Solvent, düşük basınç altında buharlaştırma yoluyla uzaklaştırıldı ve kalıntı, silika jel üzerinde (EtOAc/petrol eteri 10/90) flaş kromatografi ile saflaştırıldı; bu sayede sarı bir katı halinde ara madde 21b (1.02 g, verim %80) elde edildi.

c) Ara madde (21c)		hazırlığı
-----------------------	---	-----------

Ara madde 21b (0,758 g, 3.66 mmol, 1 eşd.), argon atmosferi altında kuru DCM (18.5 mL) içerisinde çözündürüldü ve -75 °C'ye kadar soğutuldu. DCM içindeki 1 M diizobutil alüminyum hidrit (4.1 mL, 4.1 mmol, 1.12 eşdeğer) damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı -70 °C'de karıştırıldı. 1.5 saat sonra, DCM (1 mL diizobutil alüminyum hidrit) (2.5 mL, 2.5 mmol, 0,6 8eq) damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı ilave olarak -70 °C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon 0 °C'ye ısıtıldı ve sırasıyla su (0,264 mL), %15 NaOH (0,264 mL) ve su (0,66 mL) ile işlendi. Daha sonra 5 dakika boyunca 0 °C'de, daha sonra oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Su (0,24 mL), ardından %15 NaOH (0,130 mL), ardışık olarak eklendi ve reaksiyon, bir çökelti oluşana kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım filtrelendi ve daha sonra solvent konsantre edildi. Tortu silis jel üzerinde (DCM/petrol eteri 80/20 → %100 DCM) flaş kromatografisiyle saflaştırılarak, ara madde 21c (saflik ≈ %70) içeren sarı bir yağ (0,34 mg, verim %40) elde edildi.

Örnek A.19

Tiyazol ara maddeleri için genel prosedür

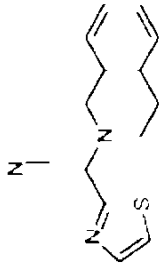
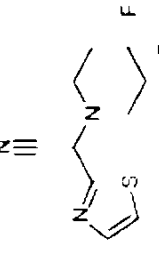
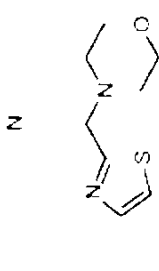
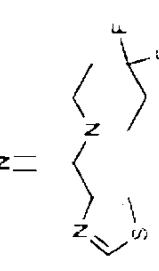
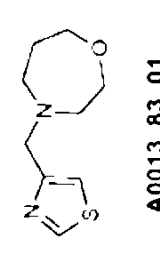
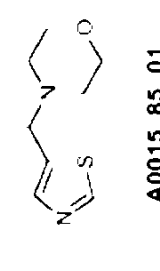
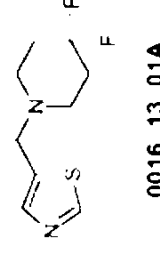
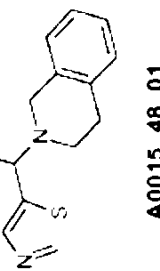
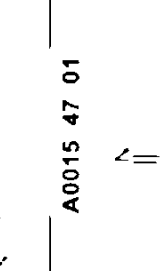
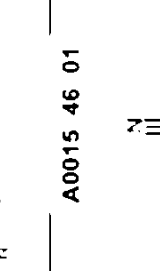
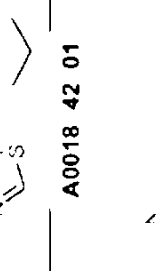
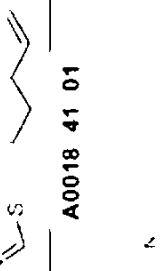
ADIM a) a-aminonitrillerin hazırlanması

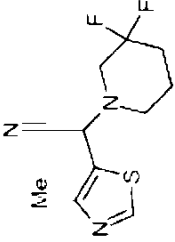
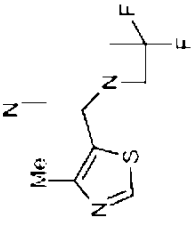
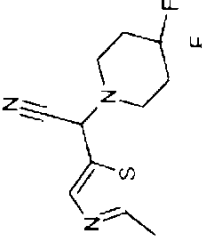
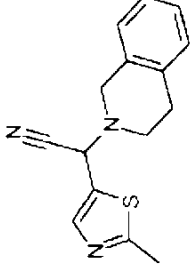
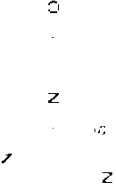
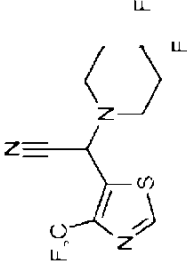
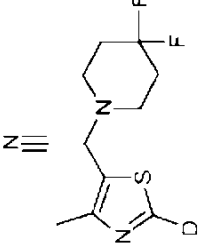
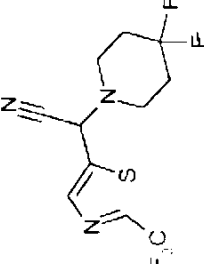
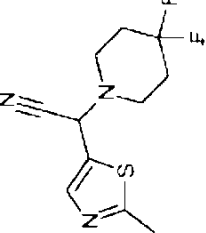
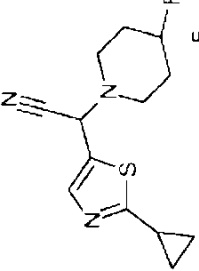
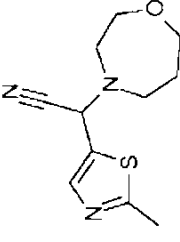
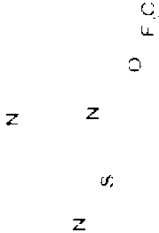
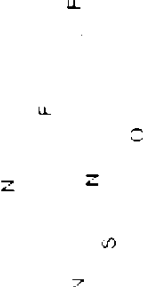
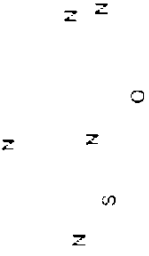
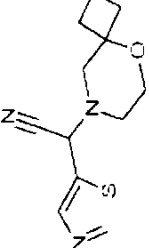
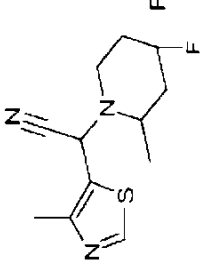
Yöntem a1)

Bir aldehit (2.21 mmol, 1 eşd.) buzlu AcOH (6.8 mL) içerisinde çözündürüldü. AcONa (3.315 mmol, 1.5 eşdeğer) ve bir amin (2.652 mmol, 1.2 eşd.), N₂ altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Sarı solüsyon 1 saat karıştırıldı ve sonra 0 °C'ye kadar soğutuldu. TMSCN (4.42 mmol, 2 eşd.) damlalar halinde eklendi ve karışımın oda sıcaklığına ısıtıldı. Takip eden saatlerde, gerekirse, iki porsiyona 1 eşdeğer TMSCN (1.1 mmol x 2) eklendi. Dönüşüm UPLC-MS ile tamamlandığında, su (5 mL) eklendi ve solüsyon buharlaştırıldı. Kalıntıya doymuş bir NaHCO₃ (20 mL) solüsyonu eklendi ve karışım, DCM (15 mLx3) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik fazlar kurutuldu (anh. Na₂SO₄) ve buharlaştırıldı. Ham ürün, saf a-aminonitril (%65 ortalama verim) etmejk üzere petrol eteri/AcOEt ile flaş kromatografisi (SiO₂) ile saflaştırıldı.

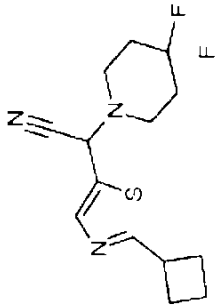
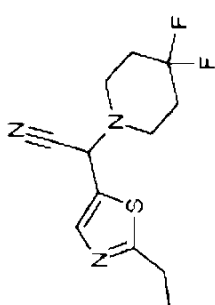
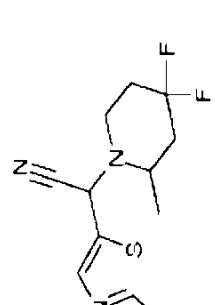
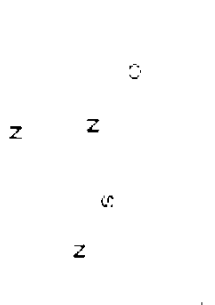
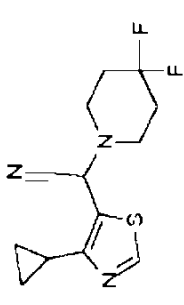
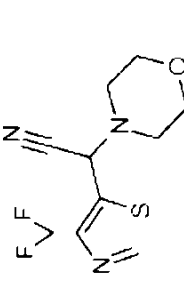
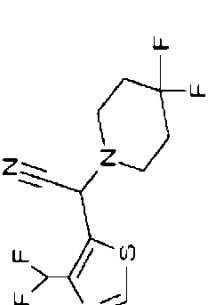
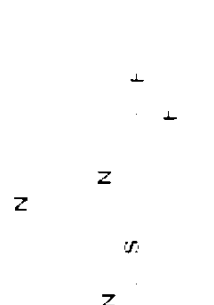
Yöntem a1 kullanılarak, A0013_15_01 (verim %59), A001324_01 (verim %60), A0011_48_01 (verim %71), sırasıyla 2-tiazolkarbokaldehit ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, 4,4-difloropiperidin hidroklorür ve morfolinden başlayarak hazırlandı; ara madde A0013_23_01 (verim %60), A0015_24_01 (verim %61),
5 sırasıyla 4-tiyazol-karbaldehit ve 4,4-difloropiperidin, homomorfolin hidroklorürden; ara madde A0015_04_01 (verim %65), A0013_41_01 (verim %83), A0013_41_02 (verim %50), A0013_83_01 (verim %64), A0015_85_01 (verim %79), A0016_13_01 (verim %745), 5-tiyazol-karbaldehid ve morfolin, 4,4-difloropiperidin hidroklorür, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, ara madde (10), ara madde (9) ve piperidinden
10 başlanarak hazırlandı; ara madde A0015_48_01 (verim %50), A0015_47_01 (verim %85), A0015_46_01 (verim %22), A0018_42_01 (verim %83), A0018_41_01 (verim %90), A0017_69_01 (verim %72) ve A0017_70_01 (verim %81), sırasıyla tiyazol-4-metil-5-yl karbaldehit ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, 4,4-difloropiperidin hidroklorür, morfolin, ara madde (10), ara madde (9), 3,3-difloropiperidin hidroklorür ve 3,3-difloroazetidin hidroklorürden başlayarak hazırlandı; ara madde A0012_57_01 (verim %79), A0012_58_01 (verim %69) ve A0018_14_01 (verim %73), ara madde (1) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorür, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin ve ara ürün (10)'dan başlayarak hazırlandı; ara madde A0018_57_01, ara madde (2b) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak hazırlandı; ara madde A0018_72_01, ara
20 madde (3d) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlayarak elde edildi; ara madde (13) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlayarak ara madde A0018_91_01 (%71 ürün) elde edildi; ara madde (14) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak ara madde A0020_17_01 (verim %84) elde edildi; ara madde (15b) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlayarak ara madde A0020_25_01 (verim %67) elde edildi; ara
25 madde (1) ve homomorfolin hipoklorürden başlayarak ara madde A0020_10_02 (%45 verim) elde edildi; ara madde A0021_05_01 (verim %81), 4-metil-5-tiazolkarbokaldehit ve 2-[2-(triflorometil)fenil morfolin; ara madde A0021_06_02 (verim %87), 4-metil-5-tiazolkarbokaldehid ve 2-(2,4-diflorofenil)morfolinden başlanarak elde edildi; ara madde A0021_06_04 (verim %95), 4-metil-5-
30 tiyazolkarbokaldehit ve 2- (1-metil-1H-pirazol-4-yl)morfolinden başlanarak elde edildi; ara madde A0021_06_03 (verim %77) metil-5-tiyazolkarbokaldehit ve 5-oksa-8-azaspiro[3.5]nonandan; ara madde A0020_33_01 (verim %61) metil-5-tiazolkarbokaldehit ve ara madde 16'dan başlanarak hazırlandı; ara madde

A0016_39_01 (verim %72) ara madde 17c ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlayarak hazırlandı; ara madde A0016_40_01 (verim %64), ara madde 18c ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlayarak hazırlandı; ara madde A ve ara ürün 16'dan başlayarak A0017_98_01 (%19 ürün) elde edildi; Ara madde 19c ve morfolin'den
5 başlayarak A0016_46_01 (verim %51) elde edildi; A0016_45_01 (verim %45) ara madde 19c ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak elde edildi; ara madde A0020_60_01 (verim %42) ara madde 20d ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak hazırlandı; A0018_98_01 (verim %39), ara madde 21c ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak elde edildi; 2-tert-butyl-1,3-tiyazol-5-
10 karbaldehid ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak A0016_55_05 (verim %67) elde edildi; A0021_41_01 (verim %79), 4-siklopropil-1,3-tiyazol-5-karbaldehid ve 4,4-difloropiperidin hidroklorürden başlanarak elde edildi. A0016_96_01 (verim %58), ara madde 21c ve morfolinden başlanarak hazırlandı.

A0013 15 01  A0015 24 01	A0013 24 01  A0015 04 01	A0011 48 01  A0013 41 01	A0013 23 01  A0013 41 02
A0013 83 01  A0015 85 01	A0015 04 01  A0015 85 01	0016 13 01A  A0018 42 01	A0015 48 01  A0018 41 01
A0015 47 01 	A0015 46 01 	A0018 42 01 	A0018 41 01 
A0017 69_01 	A0017 70_01 	A0012 57_01 	A0012 58_01 

			
A0018_14_01	A0018_57_01	A0018_72_01	A0018_91_01
			
A0020_17_01	A0020_25_01	A0020_10_02	A0021_05_01
			
A0021_06_02	A0021_06_04	A0021_06_03	A0020_33_01
			
A0016_39_01	A0016_40_01	A0017_98_01	A0016_46_01

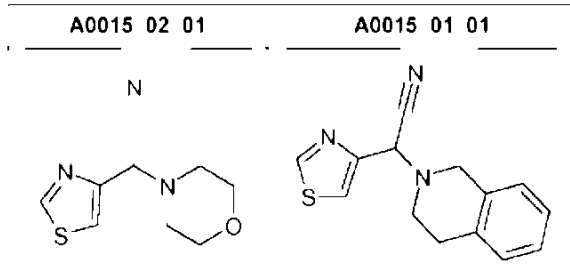
(devam)

Yöntem a2)

Kuru bir MeCN (3 mL) içinde bir aldehit (1.33 mmol, 1 eşd.) çözüldü ve buzlu AcOH (≈ 10 damla) oda sıcaklığında nitrojen atmosferi altında eklendi. 10 dakika sonra, bir amin (1.33 mmol, 1 eşd.) damla damla eklendi ve elde edilen portakal rengi solüsyon, oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım daha sonra bir buz banyosu ile 0°C 'ye kadar soğutuldu ve damla damla TMSCN (2 mmol, 1.5 eşd.) eklendi. Karıştırma işlemi, aldehit tamamen dönüşene kadar oda sıcaklığında sürdürüldü (tipik olarak ≈ 1.5 saat). Reaksiyon bir NaHCO_3 doymuş sulu solüsyon ile söndürüldü ve solvent, vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen sulu karışım, DCM (20 mLx3) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar, anı üzerinde kurutuldu. Na_2SO_4 filtrelendi ve buharlaştırıldı. Son olarak, kalıntı, saf a-aminonitriller elde etmek üzere, silika jeli (elüan 50/50 petrol eteri/EtOAc) üzerinde flaş kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yöntem a2 kullanılarak, ara madde A0015_02_01 (verim %67), 4-tiyazol-karbaldehit ve morfolin'den başlanarak hazırlandı. Benzer şekilde, 4-tiyazol-karbaldehid ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinden başlayarak A0015_01_01 (%53 ürün) hazırlandı.



Adım b) Diaminlerin hazırlanması

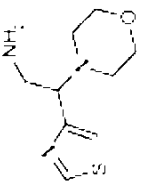
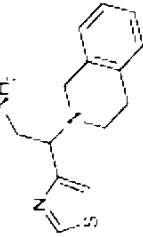
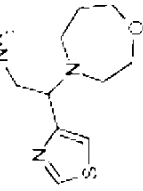
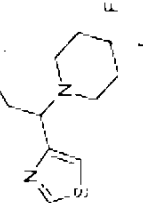
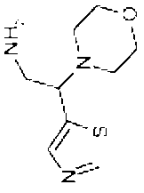
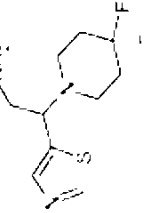
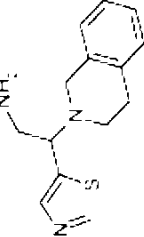
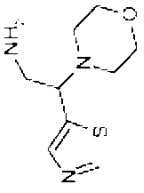
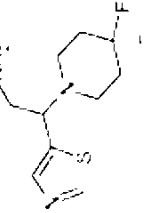
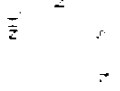
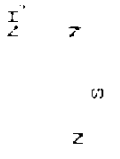
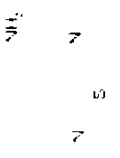
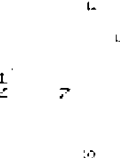
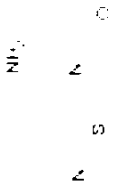
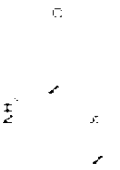
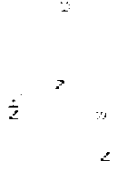
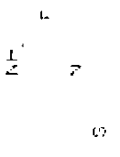
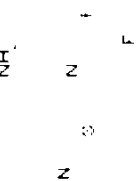
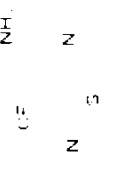
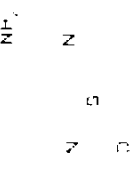
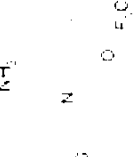
Yöntem b1)

Bir a-aminonitril (0.478 mmol, 1 eşd.), MeOH (3 mL, 100 eşdeğer) içindeki 3M NH_3 içinde çözüldü ve solüsyon, 0,7 mL/dak akış kullanarak bir Ni-Raney kartuşlu bir H-CubeTM sürekli akış cihazında hidrojenlendi (55 mm CatCart). Hidrojen basıncı, alt tabakaya bağlı olarak 30 ile 60 bar arasında değişmekte ve sıcaklık 30°C ila 40°C arasında değişmektedir. Uygun bir reaksiyon süresinden sonra (genellikle 2 saat),

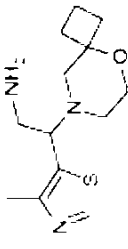
solüsyon, bir sonraki aşamada olduğu gibi herhangi bir saflaştırma olmaksızın (%65 ortalama verim) kullanılmayan birincil amini elde etmek üzere buharlaştırıldı.

Yöntem b1'i kullanarak, ara madde A0013_31_01 (verim %91) A0015_02_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0015_11_01 (verim %34) ara madde

- 5 A0015_25_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0015_25_01 (verim %27) A0015_24_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0013_30_01 (verim %64) A0013_23_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0013_33_01 (verim %55) A0013_41_02'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0013_40_01 (verim %41) A0015_04_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0013_54_03 (verim %65)
- 10 A0013_41_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0017_01_01 (verim %45) A0013_83_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0016_09_01 (verim %39) A0015_85_01; ara madde A0016_17_01 (verim %9) A0016_13_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0015_52_01 (%50 verim) A0015_48_01; ara madde A0015_56_01 (verim %76) A0015_47_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde
- 15 A0015_54_01 (%75 ürün) A0015_46_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0017_59_01 (verim %84) A0018_42_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0017_58_01 (verim %76) A0018_41_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0017_73_01 (verim %88) A0017_69_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0017_72_01 (%86 verim) A0017_70_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde
- 20 A0018_58_01 (verim %81) A0018_57_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0018_75_01 (verim %77) A0018_72_1'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0021_07_01 (verim %91) A0021_05_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0021_07_02 (verim %74) A0021_06_02'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0021_07_04 (%52 ürün) A0021_06_04'den başlayarak hazırlandı; ara madde
- 25 A0021_07_03 (%33 verim) A0021_06_03; ara madde A0020_66_01 (verim %81) A0016_39_01'den başlanarak hazırlandı; A0020_69_01 (verim %70) A0016_40_01'den başlayarak hazırlandı; A0016_48_01 (verim: %81) A0016_46_01'den başlayarak hazırlandı; A0016_47_01 (verim %66) A0016_45_01'den başlanarak hazırlandı; A0020_63_01 (%86 verim)
- 30 A0020_60_01'den başlayarak hazırlandı; A0016_59_01 (verim %88), A0016_55_05'ten başlayarak hazırlan

A0013_31_01		A0015_11_01		A0015_25_01		A0013_30_01	
A0013_33_01		A0013_40_01		A0013_54_03		A0017_01_01	
A0016_09_01		A0016_17_01		A0015_52_01		A0015_56_01	
A0015_54_01		A0017_59_01		A0017_58_01		A0017_73_01	
A0017_72_01		A0018_58_01		A0018_75_01		A0021_07_01	
							

(devam)

A0021_07_02	A0021_07_04	A0021_07_03	A0020_66_01
<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	 <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>
A0020_69_01	A0016_48_01	A0016_47_01	A0020_63_01
<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>	<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>
A0016_59_01			
<chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem> <chem>N#Nc1cc(F)nc(F)c1</chem>			

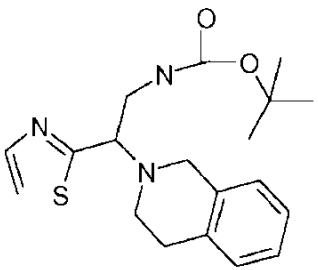
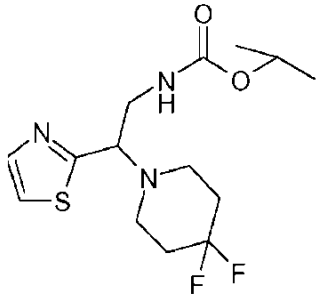
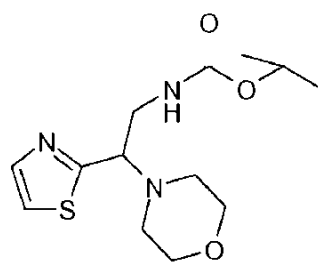
Yöntem **b2)**

Yöntem b2, iki adımlı bir prosedürden oluşur:

5 Adım **b2-1**

Bir a-aminonitril (1 eşd.), Boc_2O (2 eşd.) ve nikel(II) klorid heksahidrat (0.05 eşd.), kuru metanol (0.75 mL) içine alındı ve 0 °C'ye soğutuldu. Sodyum borohidrit (7 eşd.) daha sonra karıştırılırken 45 dakika boyunca porsiyon halinde eklendi. Reaksiyon karışımı, etilendiamin (3 eşdeğer) eklenmeden önce 3 saat karıştırıldı ve reaksiyon karışımının oda sıcaklığına döndürüldü. 0,5 saat daha karıştırıldıktan sonra, solvent vakumda uzaklaştırıldı ve elde edilen katı madde doymuş sulu sodyum bikarbonat (10 mL) ve EtOAc (10 mL) ile alındı. Organik katman, brin ile yıkandı ve kurutuldu (Na_2SO_4). Elde edilen N-Boc-a-aminonitril, silika jeli üzerinde akıtma kromatografisi ile saflaştırıldı.

15 Aşama **b2-1**'de açıklanan prosedür kullanılarak, ara madde A0013_16_01 (%35 verim), A0013_15_01'den başlanarak hazırlandı; ara madde A0013_26_01 (verim %28) A0013_24_01; ara madde A0011_52_01 (%51 verim) A0011_48_01'den başlayarak hazırlandı.

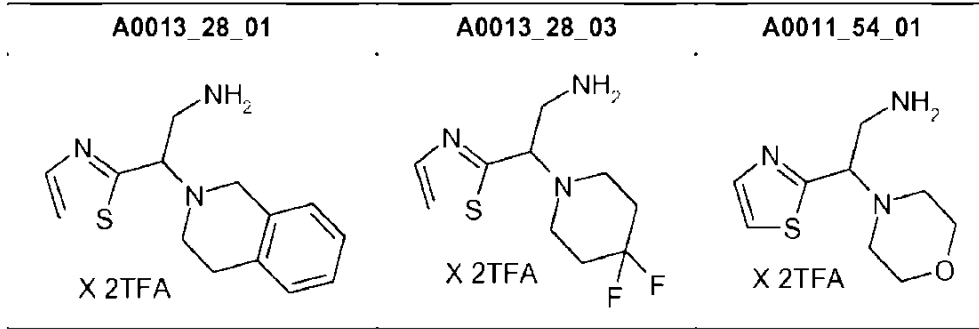
A0013 16 01	A0013 26 01	A0011 52 01
		

20 Adım **b2-**

Bir N-Boc-a-aminonitril, 1/1 DCM/TFA (1-2 mL) içerisinde çözündürüldü ve reaksiyon tamamlanıncaya kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra, solvent, herhangi bir saflaştırma olmaksızın bir sonraki sentetik aşamalarda kullanılan TFA tuzu gibi saf a-aminonitril elde etmek üzere vakum altında uzaklaştırıldı.

Aşama **b2-2**'de açıklanan prosedürün kullanılarak, ara madde A0013_28_01, A0013_16_01'den başlayarak hazırlandı, ara madde A0013_28_03, A0013_26_01'den başlayarak hazırlandı, ara madde A0011_54_01, A0011_52_01'den başlayarak hazırlandı.

5



Yöntem **b3)**

Bir α -aminonitril (1 eşd.), kuru THF içerisinde azot atmosferi altında çözündürüldü ve solüsyon, bir buz banyosu ile 0 °C'ye kadar soğutuldu. Kuru THF (1 eşd.) içindeki bir 10 M LiAlH_4 süspansiyonu damlalar halinde eklendi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Bu prosedür, TLC ile gözlemlenen tam nitril tüketilene kadar (tipik olarak 3 kez) tekrarlandı. Reaksiyon, komple gaz evrimine kadar 0 °C'de MeOH yavaş yavaş bağımlı hale getirilerek söndürüldü. Karışım buharlaştırıldı ve ham yağ, silika 15 jel üzerinde (akıtıcı DCM / MeOH / NH_4OH) flaş kromatografi ile saflaştırıldı ve bir yağ olarak saf α -aminonitril elde edildi.

Yöntem **b3** kullanılarak, ara madde A0012_61_02 (%45 verim) A0012_57_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0012_63_01 (%45 verim) A0012_58_01'den 20 başlanarak hazırlandı; ara madde A0018_16_01 (verim %42) A0018_14_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0018_93_01 (verim %14) A0018_91_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0020_19_01 (verim %41) A0020_17_01'den başlayarak hazırlandı; ara madde A0020_26_01 (verim %42) A0020_25_01; ara madde A0020_37_01 (verim %49) A0020_10_02'den başlanarak hazırlandı; 25 A0020_38_01 (verim %38) A0020_33_01'den başlayarak elde edildi; A0020_31_01 (%50 verim) A0017_98_01'den başlayarak elde edildi; A0016_57_01 (%40 verim) A0021_41_01'den başlayarak elde edildi.

A0012_61_02 	A0012_63_01 	A0018_16_01 	A0018_93_01
A0020_19_01 	A0020_26_01 	A0020_37_01 	A0020_38_01
A0020_31_01 	A0016_57_01 		

Yöntem b4)

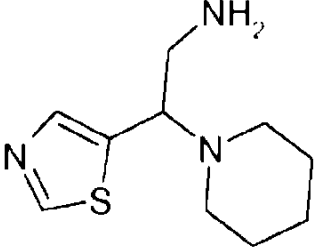
5

<u>c) Ara madde</u> <u>A0022_01_01</u>		hazırlığı
---	--	-----------

A0016_96_01 (0.10 g, 0.405 mmol), azot atmosferi altında kuru DCM (4 mL) içerisinde çözündürüldü ve solüsyon, 0 °C'ye kadar soğutuldu. DCM'de (1M) DIBAL-H (1.6 mL, 1.62 mmol, 4 eşd.), aynı sıcaklıkta damla damla eklendi ve reaksiyon 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon, MeOH (3 mL) içerisindeki (1M) HCl bağımlılığı ile durduruldu, filtrelendi ve solventler vakumda uzaklaştırıldı. Tortu, NaHCO₃ doymuş solüsyonu (10 mL) içerisinde çözündürüldü ve DCM (10 mLx3) ve EtOAc (10 mLx3)

ile ekstrakte edildi. Birleşik organik ekstraktlar anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtre edildi ve buharlaştırılarak A0022_01_01 (0.069 g, %65 verim) kahverengi bir katı halinde elde edildi.

5 Örnek A.20

c) Ara madde A0016 17 01		hazırlığı
-------------------------------------	---	------------------

Ara madde A0016_13_01 (0.235 g, 1.134 mmol, 1 eşd.) MeOH (11 mL) içerisinde çözündürüldü ve renksiz solüsyon, bir buz banyosu ile 0 °C'ye kadar soğutuldu. CoCl₂·6H₂O (405 mg, 1.7 mmol, 1.5 eşd.) eklendi ve mor bir solüsyon elde edildi. Daha sonra kısımlar halinde NaBH₄ (0.214 g, 5.67 mmol, 5 eq) eklendi (DİKKAT: kuvvetli kabarcıklanma!). Bir kerede karanlık bir karışım elde edildi. Aynı sıcaklıkta 1 saat sonra, başlangıç maddesinin hemen hemen tamamen dönüştürülmesi TLC (95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH) ile gözlemlendi. NaBH₄ (0.107 g, 2.5 mmol, 2.2 eşd.) eklendi ve 1 saat sonra reaksiyon, NH₄OH bağımlılığıyla söndürüldü.

Karışım, MeOH ile yıkanan bir celite ped üzerinde filtrelendi. Solüsyon buharlaştırıldı ve kalıntı DCM (15 mL) içerisinde süspanse edildi. Karışım, DCM ile yıkanarak bir celite ped üzerinde filtrelendi. Solüsyon buharlaştırıldı ve ham ürün (TLC ile koyu renkli yağ, kompleks karışım), koyu bir yağ halinde A0016_17_01 (0.022 g, verim %9) elde edilecek şekilde 95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH ile flaş kromatografisiyle (SNAP®, 10g, SiO₂, Biotage) artırıldı.

Örnek A.21

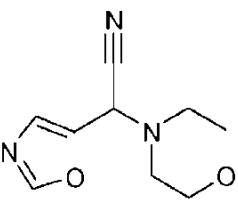
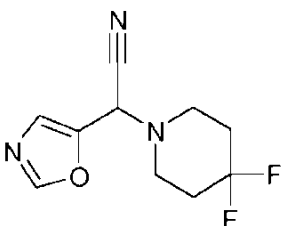
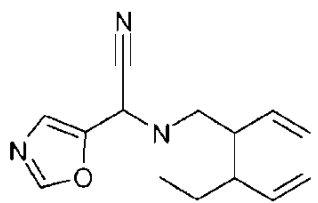
5-oksazolil türevleri için genel prosedür

ADIM a) α-aminonitrillerin hazırlanması

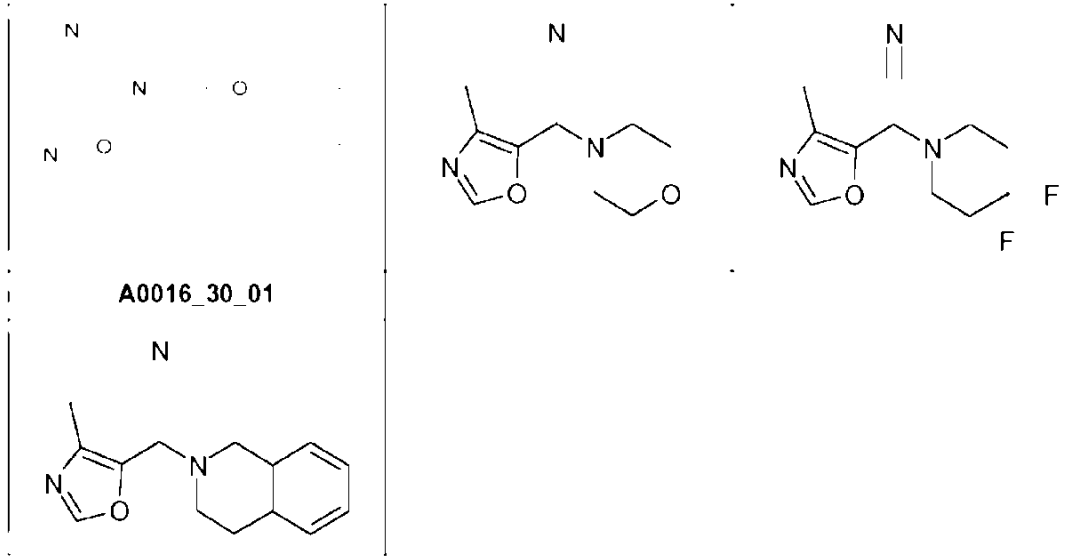
Yöntem a1)

Uygun oksazol alkol ara maddesi (11) veya ara madde (12) (0.858 mmol, 1 eşd.), DCM (1.5 mL) içerisinde çözündürüldü ve solüsyon, 0 °C'ye kadar soğutuldu. Dess-
 5 Martin periodinan (0.943 mmol, 1.1 eşdeğer) eklendi ve karışım aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Birkaç dakika sonra beyaz bir süspansiyon oluştu ve 30 dakika sonra dönüşüm, TLC (95/5 DCM / MeOH) ile tamamlandı. Aldehit ara maddesi izole edilmedi. Glacial AcOH (5 mL), AcONa (1.93 mmol, 2.25 eşd.) ve uygun amin (1.54 mmol, 1,8 eşd.) süspansiyona sırayla eklendi ve karışım oda sıcaklığına ısınmaya
 10 bırakıldı. 1,5 saat sonra TMSCN (2,57 mmol, 3 eşd.) eklendi ve karışım, aynı sıcaklıkta gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Uçucular daha sonra buharlaştırıldı ve tortuya doymuş bir NaHCO₃ (40 mL) solüsyonu eklendi. Karışım, EtOAc (20 mLx3) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar kurutulup (anh. Na₂SO₄) ve düşük basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, 9/1 ve 4/6 arasında değişen bir petrol eteri
 15 ve AcOEt karışımı kullanılarak flaş kromatografisi (SiO₂) ile saflaştırıldı. Saf a-aminitril, renksiz bir yağ halinde elde edildi (ortalama verim %53).

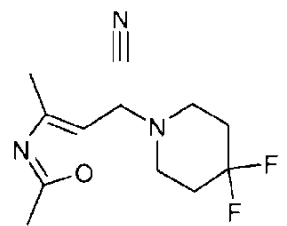
Benzer bir prosedür kullanarak, ara maddeler A0015_60_01 (verim %45), A0015_64_01 (verim %51), A0015_65_01 (%40 verim) ve A0017_43_01 (%37 verim), ara madde (11)'den başlanarak, sırasıyla morfo-line, 4,4-difloropiperidin
 20 hidroklorür, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin veya ara madde (10) kullanılarak hazırlandı; ara madde A0016_31_01 (verim %45), A0016_29_01, (verim %67) ve A0016_30_01 (verim %71) ara ürün (12) 'den başlayarak sırasıyla morfolin, 4,4-difloropiperidin hidroklorür veya 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin kullanılarak hazırlandı.

A0015_60_01	A0015_64_01	A0015_65_01
		
A0017_43_01	A0016_31_01	A0016_29_01

(devam)



Yöntem a2)

c) Ara madde A0017_46_05		hazırlığı
--	---	------------------

5

2,4-Dimetiloksazol-5-karbaldehit (0.1 g, 0.8 mmol, 1 eşd.), buzlu AcOH (2 mL) içerisinde çözündürüldü. AcONa (1.91 mmol, 2.4 eşdeğer) ve 4,4-difloropiperidin hidroklorür (0.151 g, 0.96 mmol, 1.2 eşd.), N₂ altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Sarı solüsyon, 2 saat karıştırıldı ve daha sonra 0 °C'ye kadar soğutuldu. TMSCN (0.3 mL, 2.4 mmol, 3 eşdeğer) damla damla eklendi ve karışımın oda sıcaklığına ısınmaya bırakılıp gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon MeOH ilavesiyle durduruldu ve solvent buharlaştırılarak uzaklaştırıldı.

Ham ürün, DCM içerisinde çözündürüldü, doymuş NaHCO₃ solüsyonu (20 mL) eklendi ve karışım, DCM (15 mLx3) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik fazlar kurutuldu (anh. Na₂SO₄) ve buharlaştırıldı. Ham ürün, %100 petrol eteri → 1/1 petrol eteri/etil asetat ile flaş kromatografisi (SiO₂) ile saflaştırıldı ve saf ana a-aminitril A0017_46_05 elde edildi (0.237 g, verim %79).

10

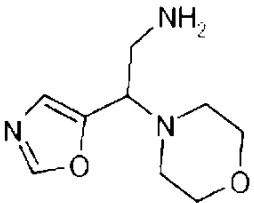
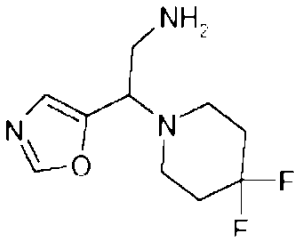
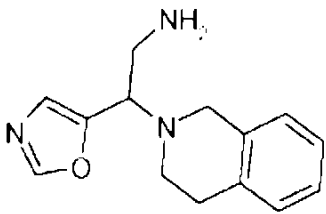
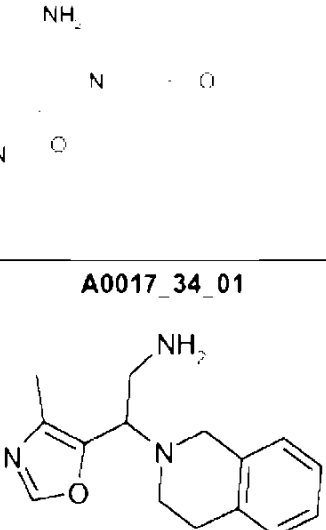
15

Adım b) Diaminlerin hazırlanması**Yöntem b1)**

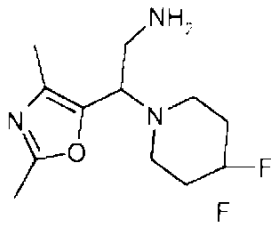
- 5 Bir a-aminonitril (1 eşd.), MeOH(100 eşd.) içindeki 3M NH₃ içinde çözüldü ve solüsyon, 1 mL/dak akış kullanarak bir Ni-Raney kartuşlu bir H-Cube™ sürekli akış cihazında hidrojenlendi (30 mm CatCart®, ThalesNano). Hidrojen basıncı, alt tabakaya bağlı olarak 30 ile 60 bar arasında değişmekte ve sıcaklık 30 °C ile 40 °C arasında değişmektedir. Uygun bir süreden sonra (genellikle 2 saat), solüsyon, bir
- 10 sonraki aşamada olduğu gibi herhangi bir saflaştırma olmaksızın (%75 ortalama verim) kullanılmayan saf birincil amini elde etmek üzere buharlaştırıldı.
- Benzer bir prosedür kullanılarak ara maddeler A0015_61_01 (verim %83), A0015_66_01 (verim %83), A0015_67_02 (verim %79) ve A0017_67_01 (%80 verim) ara maddeler A0015_60_01, A0015_64_01, A0015_65_01 ve A0017_43_01'den
- 15 başlayarak hazırlandı. Aramadde A0017_27_01 (verim %65), A0017_28_01 (verim %77) ve A0017_34_01 (verim %73), sırasıyla A0016_31_01, A0016_29_01 ve A0016_30_01'den başlayarak hazırlandı.

A0015_61_01	A0015_66_01	A0015_67_02
-------------	-------------	-------------

(devam)

 A0017_67_01  A0017_27_01  A0017_28_01	 A0017_34_01
---	--

Yöntem b2)

c) Ara madde <u>A0017_46_05</u>		hazırlığı
---	---	------------------

- 5 α -aminonitril A0017_46_05 (0.22 g, 0.86 mmol, 1 eşd.), MeOH (100 eşd.) içindeki 3M NH₃ içinde çözüldü ve solüsyon, 1 mL/dak akış kullanarak bir Ni-Raney kartuşlu bir H-Cube™ sürekli akış cihazında hidrojenlendi (30 mm CatCart®, ThalesNano). Hidrojen basıncı 50 bar ve sıcaklık 30 °C ila 40 °C arasındaydı. 3 saat sonra, hidrojenasyon durduruldu ve solüsyon, bir sonraki aşamada herhangi bir saflaştırma
- 10 olmaksızın (0.175 g, verim %78) kullanılan primer amini A0017_53_01 içeren bir ham ürün elde edilmek üzere buharlaştırıldı.

B Son bileşiklerin hazırlanması

Örnek B.1

5 Yönte a)

Son ürünler olan A0015_08_01, A0015_10_02 ve A0015_12_01'in hazırlanması

- Kuru DMF (1.4 ml) içinde bir 2-kloro-6-florobenzoik asit (0.281 mmol, 1 eşd.) ve HBTU (0.281 mmol, 1 eşd.) karışımı çözündürüldü. Açık sarı solüsyon, kapalı bir tüpte N₂ altında 0 °C'ye soğutuldu ve damla damla DIPEA (1.125 mmol, 4 eşdeğer) eklendi. Aynı sıcaklıkta 16 saat sonra, kuru DMF (1.4 mL) içindeki bir birincil amin (A0013_40_01 veya A0013_54_03 veya A0013_33_01, 0.281 mmol, 1 eşd.) solüsyonu damla damla eklendi.
- 15 Karışım daha sonra oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve uygun bir zamandan (30 dakika-1 saat) sonra reaksiyon tamamlandı. Solvent buharlaştırıldı ve tortu, doymuş NaHCO₃ (20 mL) ve DCM (15 mL) solüsyonu arasında paylaştırıldı. Sulu faz ayrıca DCM (15 ml x 2) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar kurutuldu (Na₂SO₄) ve buharlaştırıldı. Ham ürün, 85/15 DCM/EtOAc veya 50/50 petrol eter/etil asetat ile
- 20 flaş kromatografisi (SiO₂) ile saflaştırıldı. Tortu, preparatif LC-MS ile saflaştırıldı (bakınız Analitik Kısım). Birleştirilen toplanmış fraksiyonlar küçük bir hacme (1-2 mL) buharlaştırıldı. TFA karşı iyonunun uzaklaştırılması, bir PL-HCO₃ MP SPE kartuşu (Agilent Technologies, 0.1g, 6mL hacim) kullanılarak gerçekleştirildi. Son olarak, dondurularak kurutma işlemi, bir Martin Mesih sistemi tarafından gerçekleştirilmiş ve
- 25 ana bileşikler olan A0015_08_01, A0015_10_02 veya A0015_12_01 (bağlanma aşaması için %60 ortalama verim) elde edilmiştir.

Benzer bir prosedür kullanılarak bileşik:

- 30 A0013_29_01, A0013_28_01'den başlayarak hazırlandı;
A0013_29_03, A0013_28_03'den başlayarak hazırlandı;
A0015_09_02, A0011_54_01'den başlayarak hazırlandı;
A0013_29_02, A0013_30_01'den başlayarak hazırlandı;

A0013_32_01, A0013_31_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_13_01, A0015_11_01'den başlayarak hazırlandı,
 A0015_28_03, A0015_25_01 ile oksalik asitten başlayarak hazırlandı;
 A0017_05_01, A0017_01_01'den başlayarak hazırlandı;
 5 A0016_10_01, A0016_09_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_20_03, A0016_17_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_55_01, A0015_52_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_58_02, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_57_02, A0015_54_01'den başlayarak hazırlandı;
 10 A0012_60_01, A0012_61_02'den başlayarak hazırlandı;
 A0012_64_01, A0012_63_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_62_03, A0015_61_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_68_02, A0015_66_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_69_02, A0015_67_02'den başlayarak hazırlandı;

15

Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-6-florobenzoik asidi 2,6-dimetilbenzoik asit bileşikleri ile değiştirilerek:

A0013_42_05, A0013_40_01'den başlayarak hazırlandı;
 20 A0013_55_05, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı;
 A0013_58_03, A0013_33_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0017_05_03, A0017_01_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_11_02, A0016_09_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_73_01, A0015_52_01'den başlayarak hazırlandı;
 25 A0015_72_01, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0015_71_02, A0015_54_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0012_62_02, A0012_61_02'den başlayarak hazırlandı;
 A0012_65_01, A0012_63_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_24_02, A0015_66_01'den başlayarak hazırlandı;
 30 A0016_25_02, A0015_67_02'den başlayarak hazırlandı;

Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-6-florobenzoik asidi 5-amino-2-klorobenzoik asit 45 bileşikleri ile değiştirilerek

A0013_42_04, A0013_40_01'den başlayarak hazırlandı;
A0013_55_04, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı;
A0013_58_02, A0013_33_01'den başlayarak hazırlandı.

- 5 Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-6-florobenzoik asidi 2-kloro-6-metilbenzoik asit so bileşikleri ile değiştirerek

- 10 A0013_42_02, A0013_40_01'den başlayarak hazırlandı;
A0013_55_02, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı;
A0013_58_01, A0013_33_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_05_02, A0017_01_01'den başlayarak hazırlandı;
A0012_62_01, A0012_61_02'den başlayarak hazırlandı;
A0012_66_01, A0012_63_01'den başlayarak hazırlandı;
15 A0021_26_04, A0021_07_02'den başlayarak iki diastereoizomer karışımı olarak hazırlandı.
A0021_26_03, preparatif LC-MS ile A0021_26_04'den başlayarak tek diastereoizomer olarak hazırlandı (bkz. Analitik bölüm)

- 20 Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-6-florobenzoik asidi ara madde (4) bileşiği ile değiştirerek:

- 25 A0013_82_01, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı;
A0016_23_02, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_13_01, A0015_54_01'den başlayarak hazırlandı;
A0016_26_02, A0015_66_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_37_04, A0017_28_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_37_05, A0017_27_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_37_06, A0017_34_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_50_01, A0012_61_02'den başlayarak hazırlandı;
30 A0017_55_01, A0017_53_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_75_02, A0017_73_01'den başlayarak hazırlandı;
A0017_75_01, A0017_72_01'den başlayarak hazırlandı;
A0018_60_01, A0018_58_01'den başlayarak hazırlandı;

A0018_76_01, A0018_75_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0017-83_01, A0017_58_01'den başlayarak hazırlandı;
 A001894_01, A0018_93_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0020_21_01, A0020_19_01'den başlayarak hazırlandı;
 5 A0021_17_01, A0020_26_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0021_24_01, A0020_37_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0021_09_01, A0021_07_03'den başlayarak hazırlandı;
 A0021_10_01, A0021_07_04'den başlayarak hazırlandı;
 A0021_24_02, A0020_38_01'den başlayarak TFA karşı iyonu çıkarılmadan
 10 hazırlandı;
 A0021_39_01, A0020_69_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0020_67_01, A0020_66_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0020_32_01, A0020_31_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_67_01, A0016_57_01'den başlayarak hazırlandı;
 15 A0016_64_01, A0016_59_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_53_01, A0016_48_01'den başlayarak hazırlandı;
 A0016_50_01, A0016_47_01'den başlayarak hazırlandı.

Benzer bir prosedür kullanılıp 2-kloro-6-florobenzoik asidi ara madde (5) ile
 20 değiştirerek, A0015_56_01'den başlayarak A0017_81_03 elde edildi.

Benzer bir prosedür kullanılarak fakat 2-kloro-6-florobenzoik asidi ara madde (6) ile
 değiştirerek, A0015_81_02 bileşiği A0015_56_01'den başlayarak elde edildi;
 A0018_88_01 bileşiği A0012_61_02'den başlayarak elde edildi; A0020_21_02
 bileşiği A0020_19_01'den başlayarak elde edildi; A0020_28_01 bileşiği
 25 A0020_26_01'den başlayarak elde edildi; A0021_07_03 bileşiği A0021_07_03'den
 başlayarak elde edildi; A0021_07_04'den başlayarak A0021_10_02 bileşiği elde
 edildi; A0020_66_01'den başlayarak A0021_38_02 bileşiği elde edildi

Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-florobenzoik asidi ara madde (7) ile
 değiştirerek, A0015_85_01 bileşiği A0015_56_01'den başlayarak elde edildi;
 30 A0018_89_01 bileşiği A0012_61_02'den başlayarak elde edildi.

Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-florobenzoik asidi ara madde (7) ile
 değiştirerek, A0018_69_01 bileşiği A0015_56_01'den başlayarak elde edildi;
 A0018_89_02 bileşiği A0012_61_02'den başlayarak elde edildi.

Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-fluorobenzoik asidi 5-kinolinkarboksilik asit ile değiştirerek, A0016_2_02 bileşiği, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı, A0021_07_02'den başlayarak A0021_26_02 bileşiği elde edildi; A0021_38_01, A0020_66_01'den başlayarak elde edildi; A0020_69_01'den başlayarak A0021_39_02 elde edildi; A0016_54_01 bileşiği A0016_48_01'den başlayarak elde edildi; A0016_57_01'den A0016_68_01 elde edildi; A0016_59_01'den başlayarak A0016_65_01 ile elde edildi.

Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-florobenzoik asidi 2,3-dimetoksibenzoik asit bileşiği ile değiştirerek A0017_09_03 bileşiği, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı

A0017_37_01, A0017_28_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_37_02, A0017_27_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_37_03, A0017_34_01'den başlayarak hazırlandı.

Benzer bir prosedür kullanılarak 2-kloro-6-florobenzoik asidi 2-kloro-4- (1,1-dioksido-2-izo-tiyazolidinil)-benzoik asit ile değiştirerek A0016_60_01 bileşiği, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı.

Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-florobenzoik asidi 7-floro-2-okso-1,2,3,4-tetrahy-drokinolin-6-karboksilik asit ile değiştirerek A0016_61_01 bileşiği, A0015_56_01'den başlayarak hazırlandı.

Yöntem b)

Kuru DCM (1 mL) ve TEA (0.063 mL, 0.45 mmol, 5 eşd.) içindeki bir primer aminin (0.08 mmol) karıştırılan bir solüsyonuna 2-kloro-6-florobenzoil klorür (0.013 mL, 0.09 mmol, 1.05 eşd.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı, sonra %2 KOH ve DCM arasında konumlandırıldı. Organik tabakalar Na₂SO₄ (kuru) üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve son olarak ham nihai ürün elde edilecek şekilde buharlaştırıldı; bu, preparatif LC-MS ile saflaştırıldı (Analitik Kısma bakınız). Birleştirilen toplanmış fraksiyonlar küçük bir hacme (1-2 mL) buharlaştırıldı.

TFA karşı iyonunun uzaklaştırılması, bir PL-HCO₃MPSPE kartuşu (Agilent Technologies, 0.1 g, 6mL hacim) kullanılarak gerçekleştirildi. Son olarak, donma-kurutma, bir serbest bırakılmış nihai son ürünü elde etmek üzere bir Martin Christ sistemi tarafından gerçekleştirildi.

A0017_33_01, A0017_28_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_33_02, A0017_27_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_60_02, A0017_59_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_60_01, A0017_58_01'den başlayarak hazırlandı;

5 A0018_17_01, A0018_16_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_68_01, A0017_67_01'den başlayarak hazırlandı;

A0017_74_02, A0017_73_01'den başlayarak hazırlandı;

A0018_59_01, A0018_58_01'den başlayarak hazırlandı;

A0018_95_01, A0018_93_01'den başlayarak hazırlandı;

10 A0020_20_01, A0020_19_01'den başlayarak hazırlandı;

A0020_27_01, A0020_26_01'den başlayarak hazırlandı;

A0021_07_11, A0021_07_01'den başlayarak hazırlandı;

A0021_07_22, A0021_07_02'den başlayarak hazırlandı;

A0021_07_44, A0021_07_04'den başlayarak hazırlandı;

15 A0021_07_33, A0021_07_03'den başlayarak hazırlandı;

A0021_25_02, A0020_38_01'den başlayarak TFA karşı iyonu çıkarılmadan hazırlandı;

A0021_40_01, A0020_69_01'den başlayarak hazırlandı;

A0020_68_01, A0020_66_01'den başlayarak hazırlandı;

20 A0016_52_01, A0016_48_01'den başlayarak hazırlandı;

A0016_49_01, A0016_47_01'den başlayarak hazırlandı;

A0016_63_01, A0016_59_01'den başlayarak hazırlandı;

A0016_66_01, A0016_57_01'den başlayarak hazırlandı;

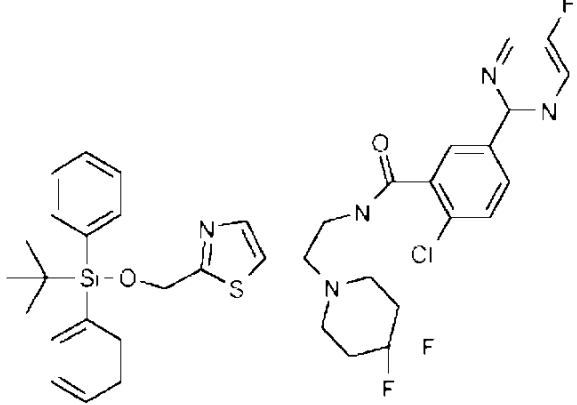
A0022_02_01, A0022_01_01'den başlayarak hazırlandı;

25

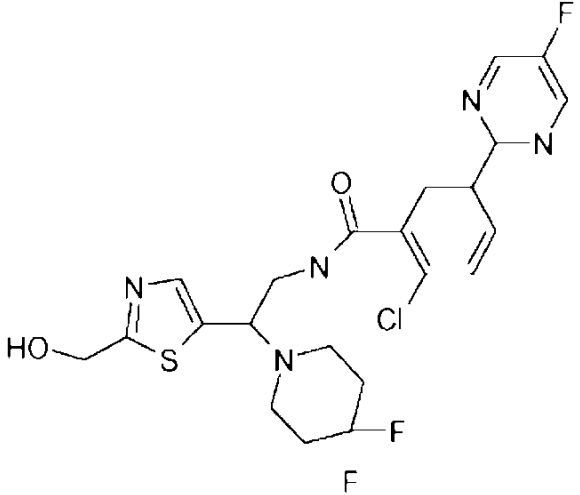
Benzer bir prosedür kullanılarak ancak 2-kloro-6-florobenzoil klorid, 2,6-diflorobenzoil klorid ile değiştirilerek A0017_09_02 bileşiği, A0013_54_03'den başlayarak hazırlandı

30

Örnek B.2

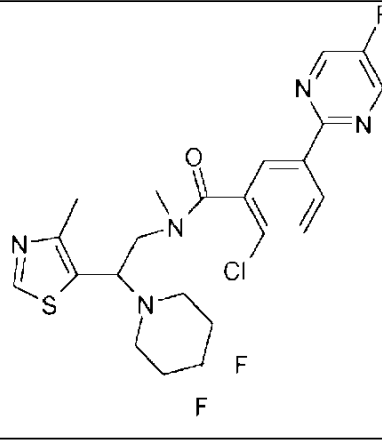
c) Ara madde A0020_65_01		hazırlığı
-------------------------------------	--	------------------

Ara madde 4'ün bir karışımı (0.056 g, 0.22 mmol, 1.2 eşd.) ve HBTU (0.08 g, 0.28 mmol, 1.15 eşd.) kuru DMF (3 ml) içerisinde çözündürüldü. Açık sarı solüsyon, kapalı bir tüpte N₂ altında 0 °C'ye soğutuldu ve damla damla DIPEA (0,093 mL, 0.55 mmol, 3 eşd.) eklendi. Aynı sıcaklıkta 1 saat sonra, kuru DMF (1 mL) içindeki bir A0020_63_01 (0.095 g, 0.18 mmol, 1 eşd.) solüsyonu damla damla ilave edildi. Karışım daha sonra oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı ve gece boyunca karıştırıldı. Solvent buharlaştırıldı ve tortu, doymuş NaHCO₃ (20 mL) ve DCM (15 mL) solüsyonu arasında paylaştırıldı. Sulu faz ayrıca DCM (15 mL x 2) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar kurutuldu (Na₂SO₄) ve buharlaştırıldı. Ham (0.17 g), 50/50 petrol eteri/etil asetat ile flaş kromatografisi (SiO₂) ile saflaştırılarak ara madde A0020_65_01 (0.09 g, verim %66) elde edildi

c) Ara madde A0020_71_01		hazırlanması
-------------------------------------	--	---------------------

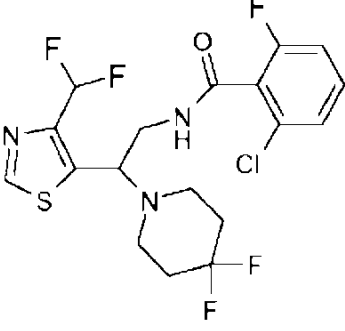
A0020_65_01 (0.09 g, 0.120 mmol, 1 eşd.) kuru THF (2 mL) içerisinde çözündürüldü ve oda sıcaklığında THF (1.32 mL, 1.32 mmol, 1.2 eşdeğer) içinde 1 M tetrabutylammonyum florür ile işlendi. 1 saat sonra NH₄Cl doymuş solüsyonu (1 mL) eklendi, solvent, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve kalıntı NaHCO₃ doymuş solüsyonu (4 mL) ve DCM (4 mL) arasında bölüştürüldü. Birleşik organik ekstraktlar anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırılarak, ham (0.08 g) elde edildi; bu ham, preparatif LC-MS (analitik kısma bakınız) ile saflaştırılarak, beyaz bir katı halinde A0020_71_01 (0.01 g, verim %16) elde edildi.

10 Örnek B.3

c) Ara madde A0020 71 01		hazırlanması
-------------------------------------	--	---------------------

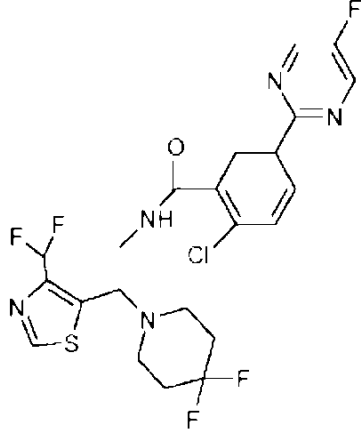
A0016_23_02 (0.33 g, 0.067 mmol, 1eq) kuru DMF (0.7 mL) içerisinde çözündürüldü ve argon atmosferi altında 0-5 °C'ye soğutuldu. NaH (mineral yağ içinde %60 süspansiyon, 0.003 g, 0.074 mmol, 1.1 eşd.) bir porsiyon halinde eklendi ve elde edilen sarı solüsyon 30 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Daha sonra kuru DMF (0.1 mL) içindeki bir metil iyodür (0.0086 g, 0.061 mmol, 0.9 eşd.) solüsyonu ilave edildi ve reaksiyon karışımı 0 °C'de 2 dakika, daha sonra oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon su (0.1 mL) ve MeOH (0.1 mL) ilave edilerek durduruldu. Solvent, azaltılmış basınç altında buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Kalıntı, DCM (3 mL) içerisinde çözündürüldü ve su (3 mL) içerisinde %5 sitrik asit solüsyonu, doymuş sodyum bikarbonat solüsyonu (3 mL) ve brin (3 mL) ile yıkandı. Organik tabaka anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelenip ve buharlaştırılarak 0.043 g ham ürün elde edildi, bu da preparatif LC-MS (analitik kısma bakınız) ile saflaştırılarak, beyaz bir katı halinde A0018_81_01 (19 mg, verim %28) elde edildi.

Örnek B.4

c) Ara madde A0020 71 01		hazırlanması
-------------------------------------	---	---------------------

- 5 A0018_98_01 (0,040 g, 0,136 mmol, 1 eşd.), MeOH (4,5 mL) içinde çözüldü ve solüsyon, 0,7 mL/dak akış kullanarak bir Ni-Raney kartuşlu bir H-Cube™ sürekli akış cihazında hidrojenlendi (55 mm CatCart). Hidrojen basıncı 50 bar ve sıcaklık 35 °C idi. 1 saat sonra solüsyon, oksalik asit (0.037 g, 0.408 mmol, 3 eşdeğer) ile işlendi ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Solvent, düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve
- 10 ham ürün dietil eter (1 mL) ilave edilerek kristalleştirildi. Elde edilen katı, 3 kez dietil eter ile yıkandı, bu şekilde kullanılan açık sarı bir toz elde edildi.
- Ham sarı oksalat tuzu, THF (2 mL) içerisinde süspanse edildi ve 2-kloro-5-floro-benzoilklorid (0.077 g, 0.4 mmol, 2.94 eşd.) eklendi, ardından doymuş NaHCO₃ solüsyonu (1 mL) ilave edildi. Elde edilen karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı.
- 15 Solventler, düşük basınçta çıkarıldı ve su tabakası, DCM (10 mL X2) ile ekstrakte edildi. Birleşik organik ekstraktlar anı üzerinde kurutuldu. Na₂SO₄, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jeli (EtOAc / petrol eteri 50/50) üzerinde akıtma kromatografisi ile saflaştırılarak ham bir yağ (30 mg) elde edildi; bu, hazırlayıcı LC-MS ile saflaştırıldı (analitik kısma bakınız). Toplanmış fraksiyonlar küçük bir hacme
- 20 (1-2 mL) buharlaştırıldı. TFA karşı iyonunun uzaklaştırılması, bir PL-HCO₃ MP SPE kartuşu (Agilent Technologies, 0.1 g, 6 mL hacim) kullanılarak gerçekleştirildi. Dondurarak kurutma, bir Martin Mesih sistemi ile gerçekleştirildi, beyaz katı elde edildi, bu da dietil eter (1 mL) içinde çözüldü, oksalik asit (1.5 eşdeğer) ile işlendi ve sonuçta katı filtrelenip dietil eter (5 mLx 3) ile yıkanarak trifloroasetat tuzu halinde
- 25 A0021_11_01 (0.019 g, %23 verim) elde edildi.

Örnek B.5

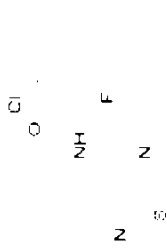
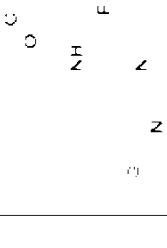
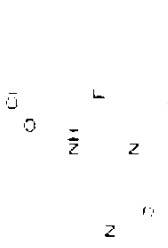
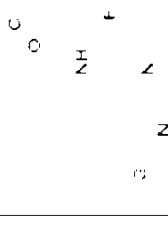
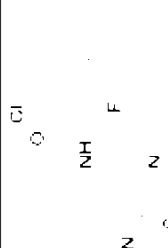
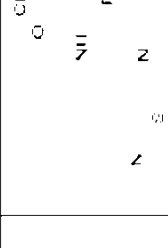
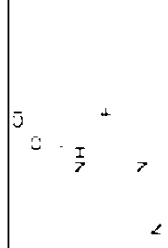
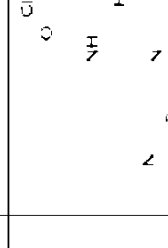
c) Ara madde A0020_71_01		Bileşik A0021_24_04 (trifloroasetat tuz)
-------------------------------------	---	---

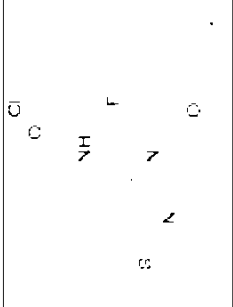
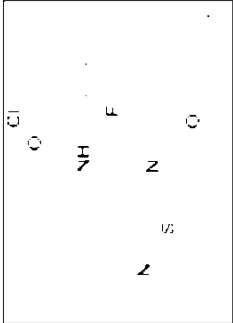
A0018_98_01 (0,07 g, 0,238 mmol, 1 eşd.), MeOH (3 mL) içinde çözüldü ve solüsyon, 1 mL/dak akış kullanarak bir Ni-Raney kartuşlu bir H-Cube™ sürekli akış cihazında hidrojenlendi (55 mm CatCart). Hidrojen basıncı 40 bar ve sıcaklık 35 °C idi. 1.5 saat sonra, solüsyon, oksalik asit 55 (0.15 g, 1.66 mmol, 6.9 eşd.) ile işlendi ve solvent, oksalat tuzu olarak birincil amin içeren bir beyaz toz elde edilecek şekilde düşük basınç altında uzaklaştırıldı.

Ara madde 4'ün bir karışımı (0.033 g, 0,13 mmol, 1.1 eşd.) ve HBTU (0.049 g, 0.13 mmol, 1.1 eşd.) kuru DMF (0,5 ml) içerisinde çözüldürüldü. Açık sarı solüsyon, kapalı bir tüpte N₂ altında 0 °C'ye soğutuldu ve damla damla kuru TEA (0,105 mL, 0.75 mmol, 3 eşd.) eklendi. 2.5 saat sonra aynı sıcaklıkta, kuru DMF (1mL) içindeki bir primer amin oksalat tuzu (0.033 g, 0.13 mmol, 1 eşd.) solüsyonu ilave edildi ve reaksiyon 15 dakika 0 °C'de, daha sonra gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonu su (0.1 mL) ilave edilerek söndürüldü ve buharlaştırıldı. Ham ürün DCM (3 mL) içerisinde çözüldürüldü, sodyum karbonat doymuş solüsyonu (23 mLx2) ve brin (20 mL) ile yıkandı. Organik tabaka Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, filtrelendi ve buharlaştırıldı. Ham ürün, silika jel üzerinde (EtOAc/petrol eteri 50/50) flaş kromatografi ile saflaştırılarak 0.011 g A0021_24_04 içeren bir katı elde edildi.

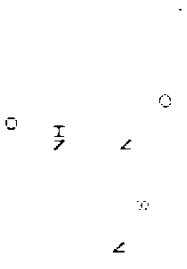
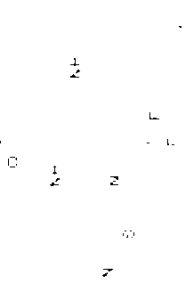
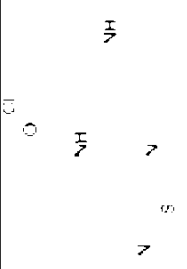
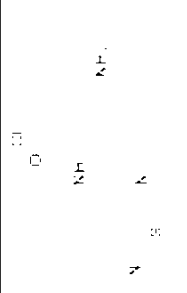
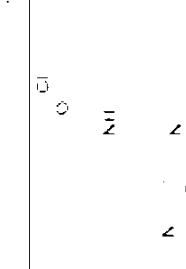
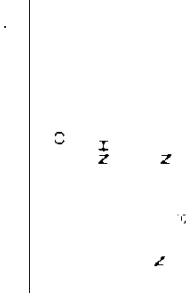
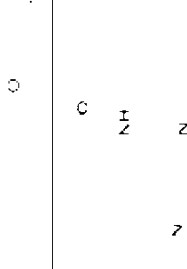
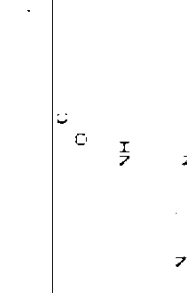
Prosedür A0018_98_01'den (0.07 g, 0.238 mmol) başlanarak, A0021_24_04 içeren 0.012 g bir katı elde edilecek şekilde tekrar edildi. A0021_24_04 içeren iki parti birleştirildi ve preparatif LC-MS ile saflaştırıldı (Analitik Kısma bakınız). Birleştirilen fraksiyonlar küçük bir hacme (1-2 mL) buharlaştırıldı. Son olarak, dondurularak

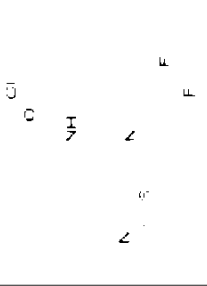
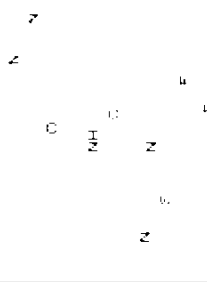
kurutma işlemi, bir Martin Mesih sistemi ile gerçekleştirildi ve trifloroasetat tuzu halinde A0021_24_04 (0.015 g, verim %10) elde edildi.

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
1	A0013_29_01		6	A0015_13_01	
2	A0013_29_03		7	A0015_28_03 (oksalat tuz)	
3	A0015_09_02		8	A0015_10_02	
4	A0013_29_02		9	A0015_12_01	

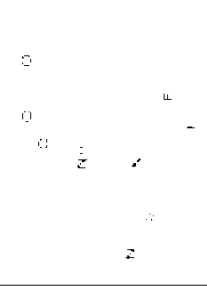
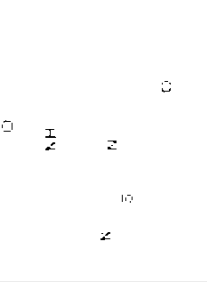
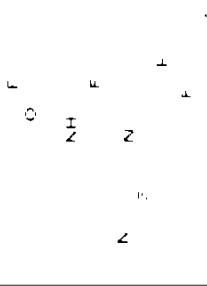
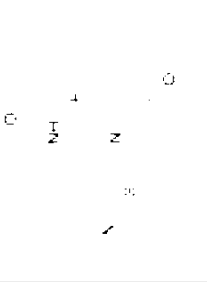
5	A0013_32_01		10	A0015_08_01	
---	-------------	---	----	-------------	---

(devam)

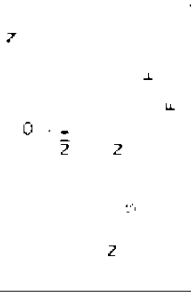
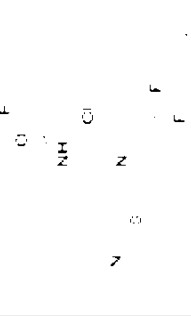
Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
11	A0013_42_05		16	A0013_55_04	
12	A0013_42_04		17	A0013_58_02	
13	A0013_42_02		18	A0013_58_03	
14	A0013_55_05		19	A0013_58_01	

15	A0013_55_02		20	A0013_82_01	
----	-------------	---	----	-------------	---

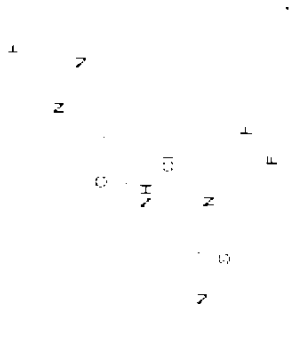
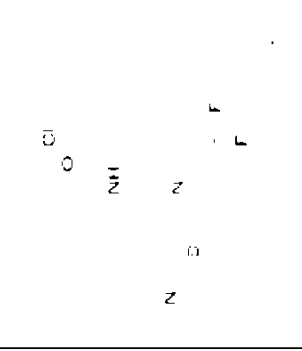
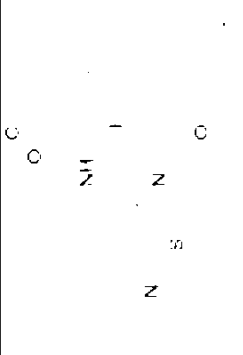
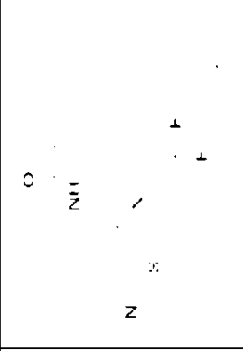
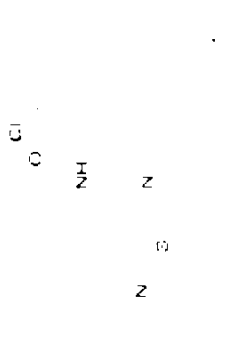
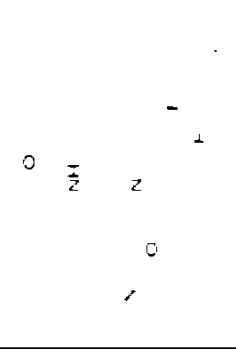
(devam)

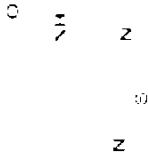
Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
21	A0017_09_03		26	A0016_11_02	
22	A0017_09_02		27	A0016_10_01	

23	A0017_05_03		28	A0016_20_03	
24	A0017_05_02		29	A0015_55_01	

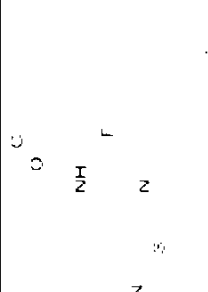
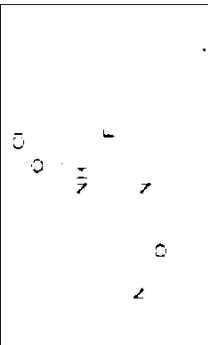
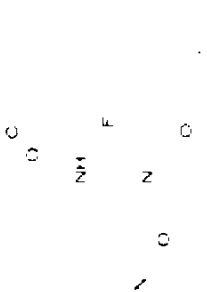
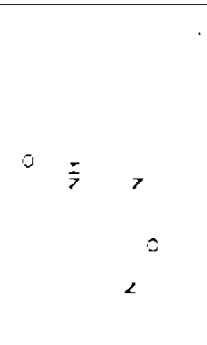
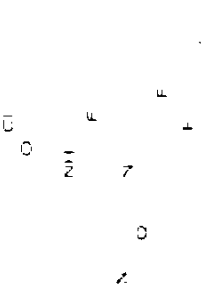
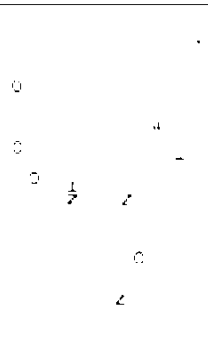
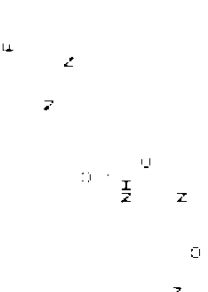
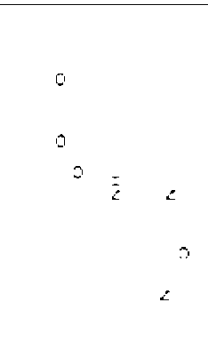
33	A0016_21_02	 <chem>CN1C=CC2(C1)C(F)(F)C2(F)F</chem>	38	A0012_60_01	 <chem>CN1C=CC2(C1)C(F)(F)C2(F)F</chem>
----	-------------	--	----	-------------	--

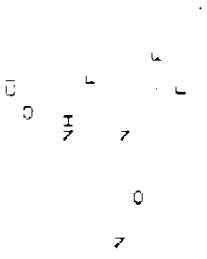
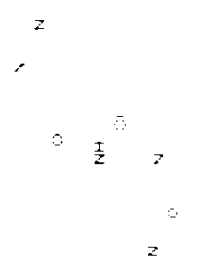
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
34	A0016_23_02		39	A0012_62_01	
35	A0015_57_02		40	A0012_62_02	
41	A0012_66_01		46	A0016_24_02	

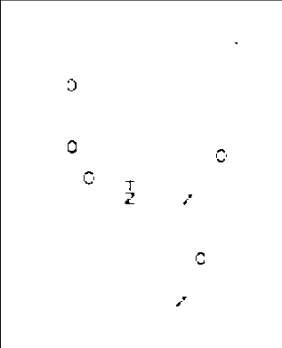
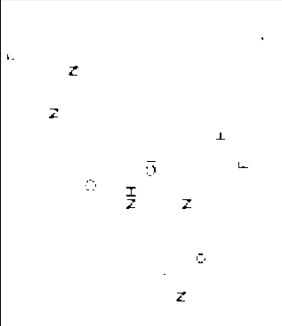
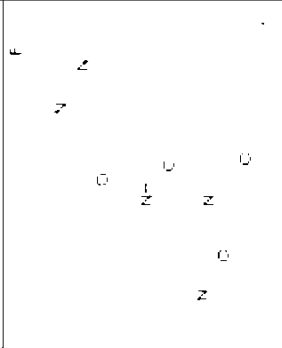
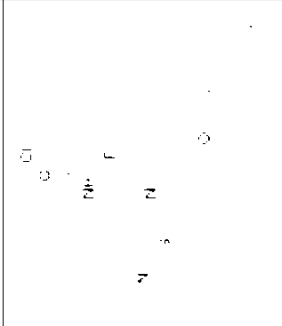
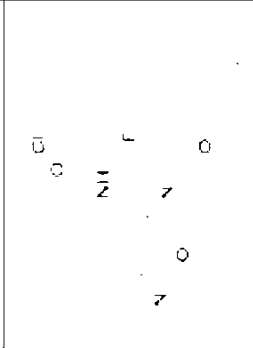
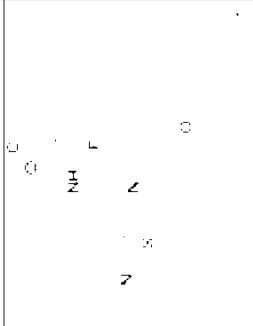
42	A0012_65_01		47	A0016_26_02	
----	-------------	---	----	-------------	---

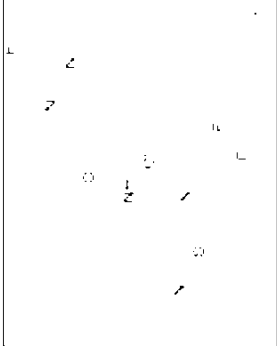
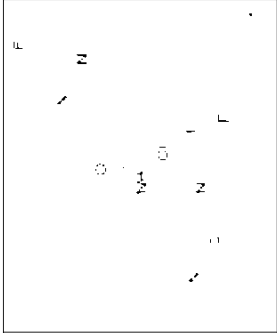
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
43	A0012_64_01		48	A0015_69_02	
44	A0015_62_03		49	A0016_25_02	
45	A0015_68_02		50	A0017_37_01	
51	A0017_37_04		56	A0017_37_03	

52	A0017_33_01		57	A0017_37_06	
----	-------------	---	----	-------------	---

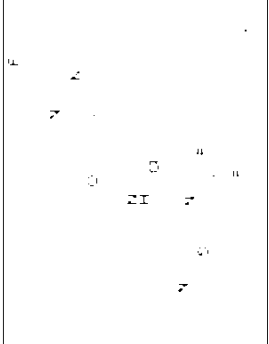
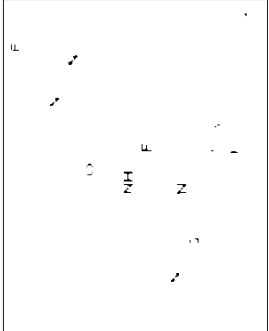
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
53	A0017_37_02		58	A0017_55_01	
54	A0017_37_05		59	A0017_60_02	
55	A0017_33_02		60	A0017_60_01	

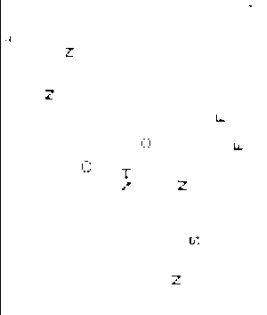
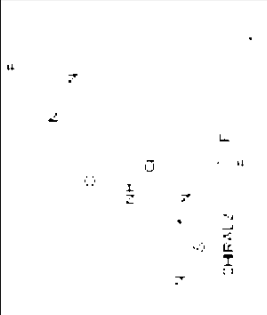
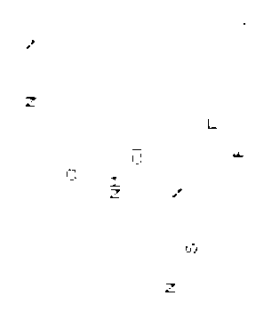
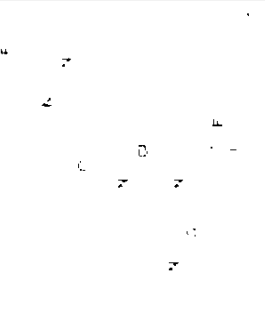
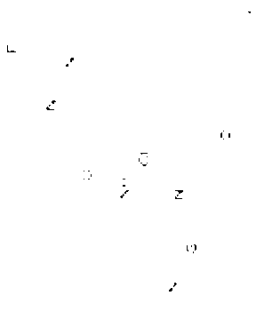
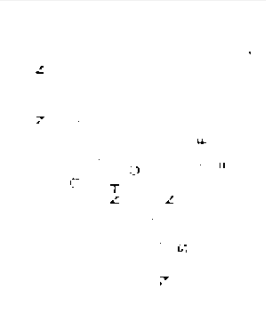
61	A0017_50_01		66	A0017_75_02	
----	-------------	---	----	-------------	---

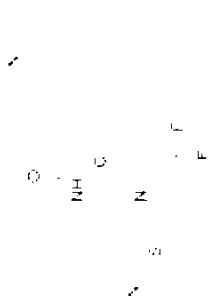
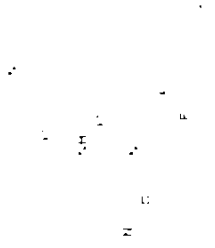
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
62	A0018_17_01		67	A0018_59_01	
63	A0017_68_01		68	A0018_60_01	
64	A0017_74_02		69	A0018_76_01	

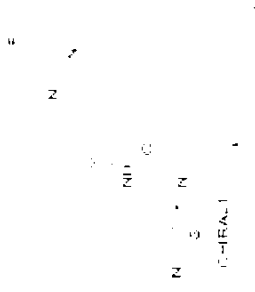
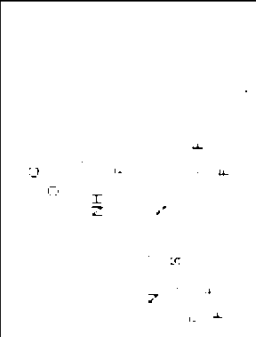
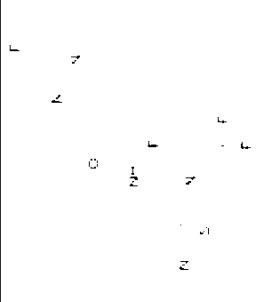
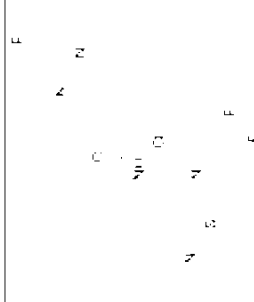
65	A0017_75_01		70	A0017_81_02	
----	-------------	---	----	-------------	---

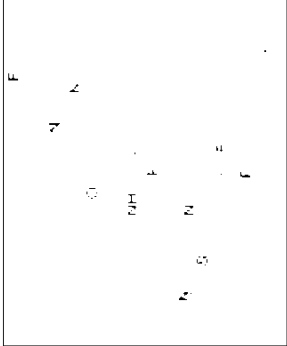
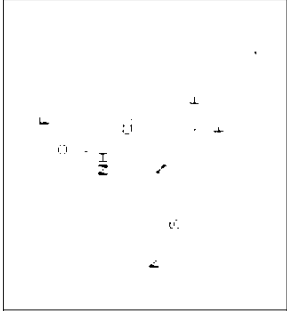
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
71	A0017_81_03		76	A0011_65_02 (trifloroasetat tuz)	
72	A0017_85_01		77	A0018_81_01	
72	A0017_83_01		78	A0018_89_01	

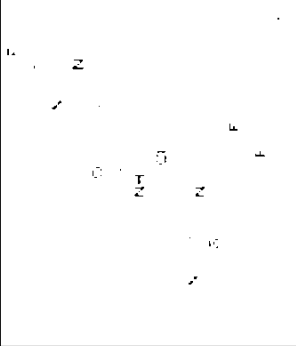
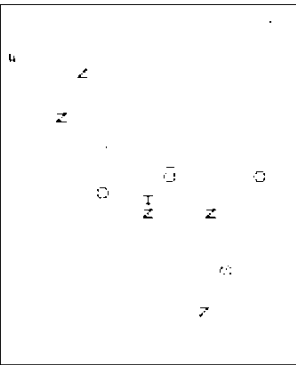
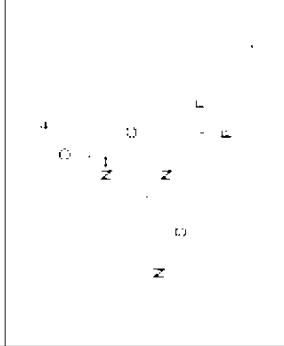
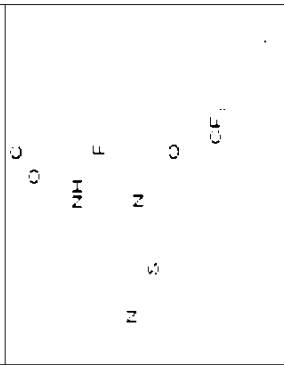
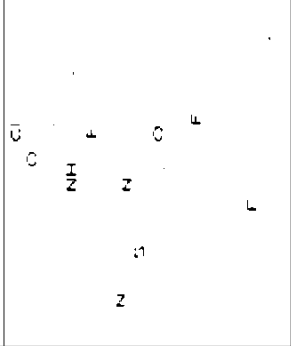
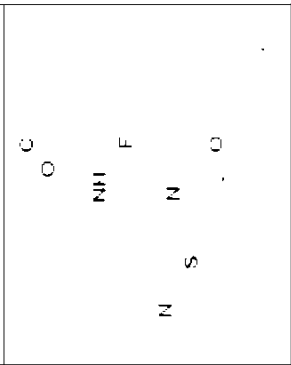
74	A0018_69_01		79	A0018_89_02	
----	-------------	---	----	-------------	---

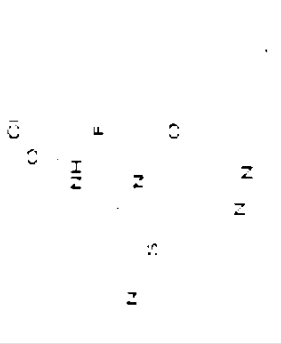
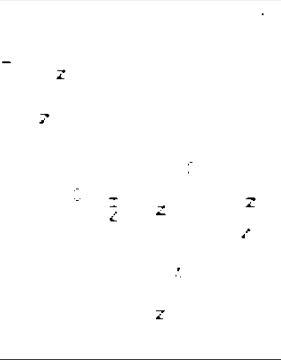
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
75	A0011_65_01 (trifloroasetat tuz)		80	A0018_88_01	
81	A0018_95_01		86	A0020_28_01	
82	A0018_94_01		87	A0021_17_01	

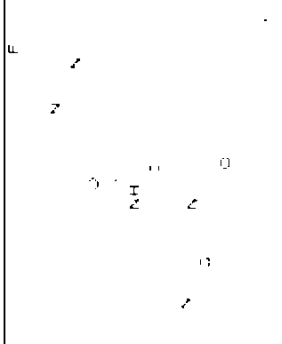
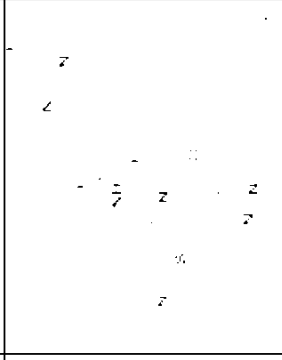
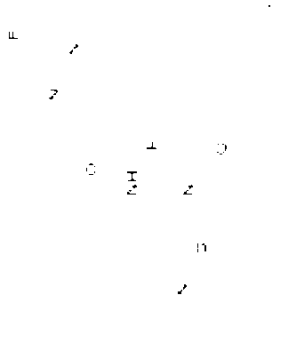
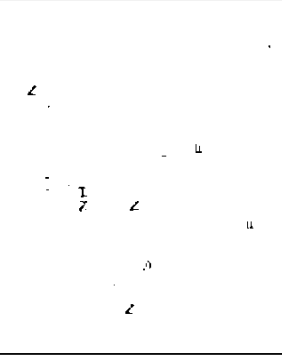
83	A0020_21_02		88	A0020_27_01	
----	-------------	---	----	-------------	---

(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
84	A0020_21_01		89	A0021_24_01	
85	A0020_20_01		90	A0021_07_11	
91	A0021_07_22		96	A0021_07_33	

92	A0021_07_44		97	A0021_10_01	
----	-------------	---	----	-------------	---

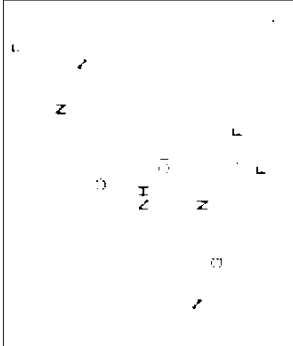
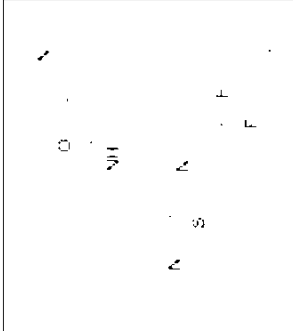
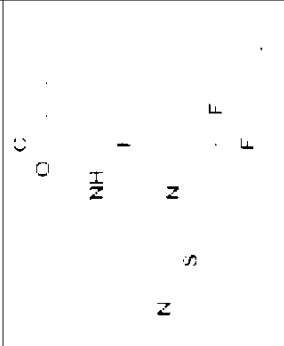
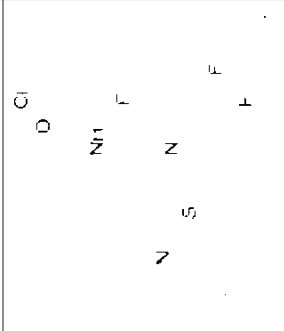
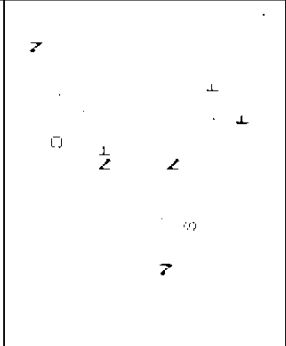
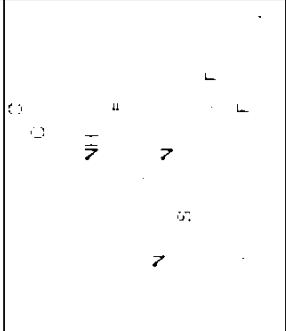
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
93	A0021_09_01		98	A0021_10_02	
94	A0021_09_02		99	A0021_26_02	

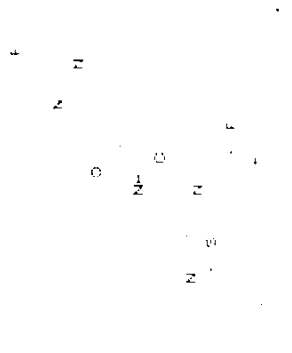
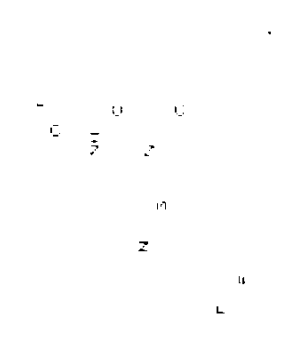
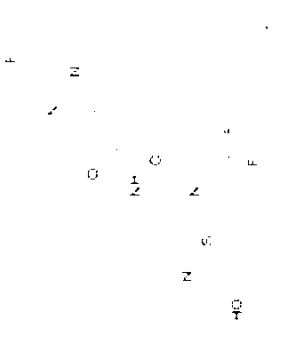
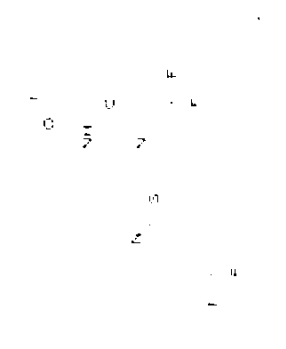
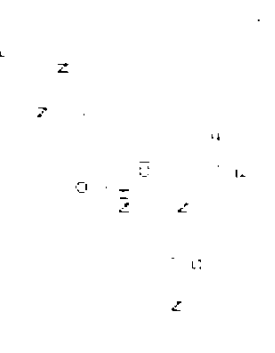
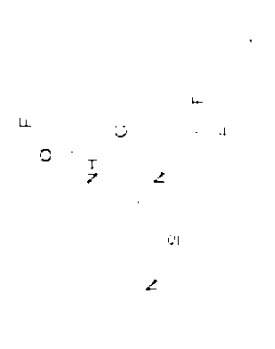
95	A0021_11_01 (trifloroasetat tuz)	Chemical structure of A0021_11_01 (trifluoroacetate salt). It shows a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), a trifluoroacetate group (CF₃COO-), and a complex organic moiety containing a sulfonamide group (SO₂NH-) and a fluorinated side chain.	100	A0021_26_03 diastereoizomer)	(tek	Chemical structure of A0021_26_03 diastereoisomer. It is a diastereoisomer of A0021_11_01, showing a different spatial arrangement of the substituents on the central carbon atom.
101	A0021_26_04	Chemical structure of A0021_26_04. It is a complex organic molecule featuring a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), a trifluoroacetate group (CF₃COO-), and a complex organic moiety containing a sulfonamide group (SO₂NH-) and a fluorinated side chain.	106	A0021_38_02		Chemical structure of A0021_38_02. It is a complex organic molecule featuring a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), a trifluoroacetate group (CF₃COO-), and a complex organic moiety containing a sulfonamide group (SO₂NH-) and a fluorinated side chain.

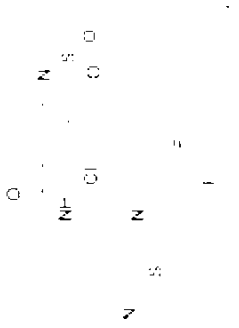
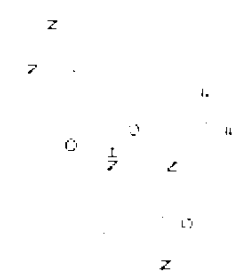
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
102	A0021_24_04 (trifloroasetat tuz)	Chemical structure of A0021_24_04 (trifluoroacetate salt). It shows a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), a trifluoroacetate group (CF₃COO-), and a complex organic moiety containing a sulfonamide group (SO₂NH-) and a fluorinated side chain.	107	A0021_39_01	Chemical structure of A0021_39_01. It is a complex organic molecule featuring a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), a trifluoroacetate group (CF₃COO-), and a complex organic moiety containing a sulfonamide group (SO₂NH-) and a fluorinated side chain.

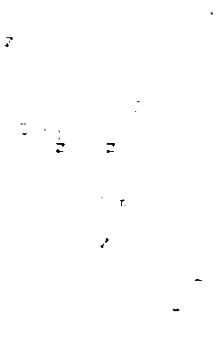
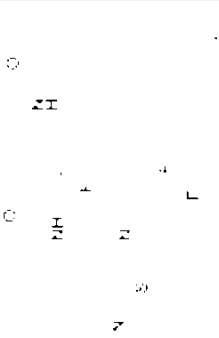
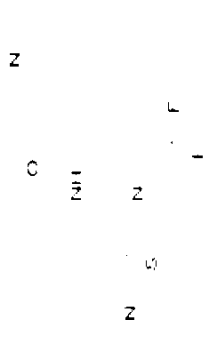
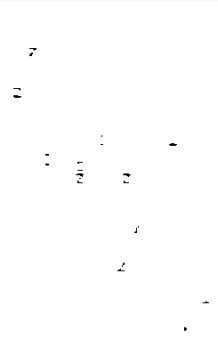
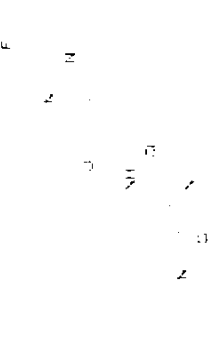
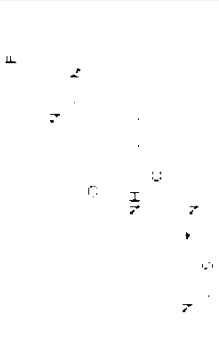
103	A0021_24_02		108	A0021_39_02	
104	A0021_25_02		109	A0021_40_01	
105	A0021_38_01		110	A0020_68_01	

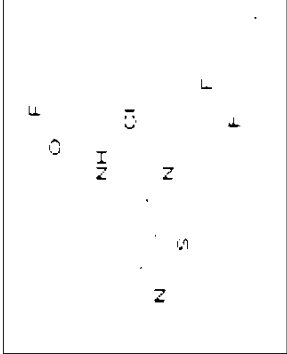
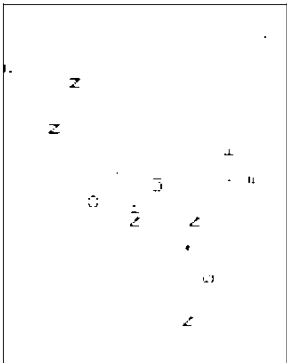
(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
111	A0020_67_01		116	A0016_52_01	
112	A0020_71_01		117	A0016_49_01	
113	A0020_32_01 (trifloroasetat tuz)		118	A0016_63_01	

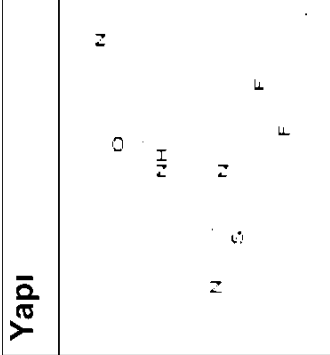
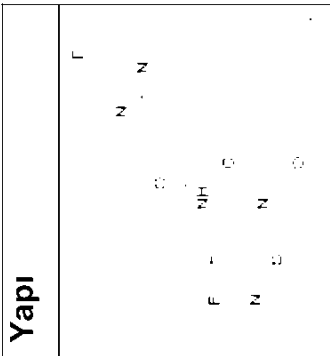
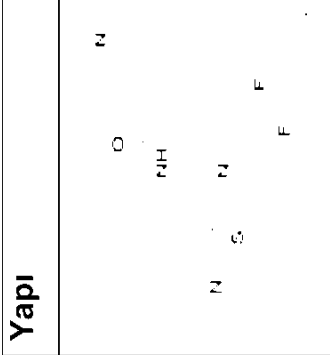
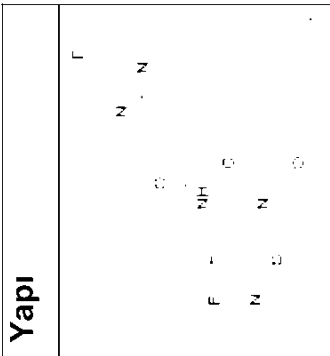
114	A0016_60_01		119	A0016_67_01	
-----	-------------	---	-----	-------------	---

(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
115	A0016_54_01		120	A0016_61_01	
121	A0016_68_01		126	A0016_50_01	
122	A0016_64_01		127	AXX0013_0422_003_01	

123	A0016_66_01		128	AXX0013_0422_003_02	
-----	-------------	---	-----	---------------------	---

(devam)

Bileşik	Kod	Yapı	Bileşik	Kod	Yapı
124	A0016_65_01		129	A0016_99_01	
125	A0016_53_01		130	A0022_02_01	

Analitik kısım

Sistem saflaştırması

5 HPLC-MS preparatif

HPLC sistemi Pump Waters 2525 içeren Waters, Numune Yöneticisi Waters 2767, 515 LC Pompalı kolon sıvı organizatörü, PDA Waters 2996 ve ESI kaynaklı ve tek kuadrupol dedektörlü kütle spektrometresi ZQ Micromass. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,1 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,1 TFA ve çalışma gradyan koşulları her bir bileşik için özel olarak belirlendi. İki preparatif kolon kullanıldı: Lipofilik bileşikler için X-Bridge C₁₈ Waters 100 x 19 mm 5 µm ve çok kutuplu bileşikler için Atlantis C₁₈ Waters 100 x 19 mm 5 µm. 20 ile 900 µl arasında bir enjeksiyon hacmi kullanıldı ve akış 20 ml/dakika sürdü. Karşı iyonun uzaklaştırılması, HPLC elüsyonlarından TFA'nın uzaklaştırılması ve TFA tuzlarının serbest bırakılması amaçlı bir dörtlü amin SAX (HCO₃-form) cihazı olan PL-HCO₃ MP kartuşu kullanılarak gerçekleştirildi. Dondurucu kurutma, Martin Christ sisteminde gerçekleştirildi.

20 Racemate ayrımları

Yöntem 1: Bileşik 34 rasemik karışımı, yeterli saflıkta her iki enantiyomerini toplamak için, bir gaz giderici, bir otomatik numune alıcı, bir kolon fırını (40 °C'ye ayarlanmış), bir diyot dizisi detektörü DAD (dalga boyu 220 nm olarak ayarlanmıştır) içeren bir dörtlü pompa içeren bir Agilent 1100 modülü kullanılarak işlendi. Ters fazlı HPLC semipreparatif, 1.2 ml/dak akış hızında bir Chiral C₁₈ kolonu Cyclobond I 2000 HP-RSI Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,1 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,1 TFA ve 20 dakika boyunca %10 B ile izokratik bir çalışma gerçekleştirildi. 20 µl enjeksiyon hacmi, 2,2 mg/mL bir solüsyon kullanıldı.

Yöntem 2: Bileşik 34 rasemik karışımı, yeterli saflıkta her iki enantiomeri toplamak için WATERS UV/Visible Detector 2489 (çift dalga boyu 240 ve 360 nm) ile donatılmış bir WATERS Kuvaterner Gradyan Mobile 2535 kullanılarak isteğe bağlı olarak işlendi.

Normal faz HPLC analitik, bir Chiral Kromasil 5-Amycoat kolonu (5 µm, 4.6 x 250 mm) üzerinde, 1.0 ml/dakikalık bir akış hızında gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: Heksan (HPLC Sigma-Aldrich için Chromasolv); mobil faz B: izopropanol (HPLC Sigma-Aldrich için Chromasolv) ve 20 dakika boyunca %40 B ile izokratik bir çalışma gerçekleştirmek için kullanıldı. 100 µl enjeksiyon hacmi, 10,0 mg/mL'lik bir solüsyondan kullanıldı.

Yöntem 3: Bileşik 61 rasemik karışımı, yeterli saflıkta her iki enantiomeri toplamak için WATERS UV/Visible Detector 2489 (çift dalga boyu 240 ve 360 nm) ile donatılmış bir WATERS Kuvaterner Gradyan Mobile 2535 kullanılarak işlendi. Normal faz HPLC analitik, bir Chiral Kromasil 5-Amycoat kolonu (5 µm, 4.6 x 250 mm) üzerinde, 1.0 ml/dakikalık bir akış hızında gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: Heksan (HPLC Sigma-Aldrich için Chromasolv); mobil faz B: etanol (HPLC Sigma-Aldrich için Chromasolv) ve 90 dakika boyunca %15 B ile izokratik bir çalışma gerçekleştirmek için kullanıldı. 100 µl enjeksiyon hacmi, 10,0 mg/mL'lik bir solüsyondan kullanıldı.

Bileşikler 75 ve 76, rasemik karılım 34'ten tekli enansiyomer olarak elde edildi.

Bileşikler 127 ve 128, rasemik karılım 61'ten tekli enansiyomer olarak elde edildi.

LCMS

LCMS Genel prosedür

HPLC ölçümü, gaz giderici, bir otomatik numune alıcı, bir kolon fırını (40 °C'ye ayarlanmış), bir diyod dizisi detektörü DAD (dalga boyu 215 nm olarak ayarlanmıştır) ve aşağıdaki yöntemlerde belirtilen gibi bir kolon içeren bir kuaterner pompa ile donatılmış bir Agilent 1100 modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Kolondan akış, bir MS spektrometresine bölündü. MS detektörü (iyon tuzağı analiz cihazı Esquire 3000 plus Bruker) bir elektrosprey iyonizasyon kaynağı ile yapılandırıldı. Kütle spektrumları 0.2 saniyede 50 ila 1500 taranarak elde edildi. Kapiler iğne voltajı pozitif iyonizasyon modunda 4 kV idi ve kaynak sıcaklığı 365 °C'de tutuldu. Nebulizatör gazı olarak azot kullanıldı, akış 10 l/dk oldu. Veri toplama, Veri Analizi Bruker Programı ile gerçekleştirildi.

LCMS - prosedür 1

Genel prosedüre ek olarak: Ters fazlı HPLC, 1.0 ml/dakikalık bir akış oranı ile bir Discovery C18 kolonu Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,05 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,05 TFA, ve 15 dakikada %20 B'den %90'a, %100 B'de 0,9 dakikada ve %20 B'de 0,1 dakikada bir gradyan koşullarını çalıştırmak için kullanıldılar ve kolonu yeniden dengelemek için bu koşullar 4 dakika boyunca sürdürüldü. 5 µl enjeksiyon hacmi kullanıldı.

LCMS - prosedür 2

Genel prosedüre ek olarak: Ters fazlı HPLC, 1.0 ml/dakikalık bir akış oranı ile bir Discovery C18 kolonu Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,05 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,05 TFA, ve 15 dakikada %5 B'den %50'ye, %100 B'de 0,9 dakikada ve %5 B'de 0,1 dakikada bir gradyan koşullarını çalıştırmak için kullanıldılar ve kolonu yeniden dengelemek için bu koşullar 4 dakika boyunca sürdürüldü. 5 µl enjeksiyon hacmi kullanıldı.

LCMS - prosedür 3

Genel prosedüre ek olarak: Ters fazlı HPLC, 1.0 ml/dakikalık bir akış oranı ile bir Atlantis C18 kolonu Waters (3 µm, 4.6 x 100 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,05 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,05 TFA, ve 12 dakikada %0 B'den %30'a, %50 B'de 0,9 dakikada ve %0 B'de 0,1 dakikada bir gradyan koşullarını çalıştırmak için kullanıldılar ve kolonu yeniden dengelemek için bu koşullar 3 dakika boyunca sürdürüldü. 5 µl enjeksiyon hacmi kullanıldı.

LCMS - prosedür 4

Genel prosedüre ek olarak: Ters fazlı HPLC, 1.0 ml/dak akış hızında bir Chiral C18 kolonu Cyclobond I 2000 HP-RSI Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,1 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,1 TFA ve 15 dakikada %10 ile %20 arasında değişen gradyan koşullarını çalıştırmak için kullanıldılar. 5 µl enjeksiyon hacmi kullanıldı.

LCMS - prosedür 5

Genel prosedüre ek olarak: Ters fazlı HPLC, 1.0 ml/dakikalık bir akış oranı ile bir Acentis-Express kolonu (3 µm, 4.6 x 150 mm) üzerinde gerçekleştirildi. İki hareketli faz kullanıldı, mobil faz A: su (MilliQ) %0,1 TFA; mobil faz B: asetonitril (Chromasolv Sigma-Aldrich) %0,1 TFA ve 15 dakikada %10 ile %20 arasında değişen gradyan koşullarını çalıştırmak için kullanıldılar. 5 µl enjeksiyon hacmi kullanıldı.

Tablo F-3: Dakika cinsinden tutma süresi (R_t), $[M+H]^+$ pik, LCMS prosedürü

Bileşi	R_t	$[M+H]^+$	LCMS	Bileşi	R_t	$[M+H]^+$	LCMS
1	6,8	416	1	23	7,2	450	1
2	8,3	404	1	24	7,4	470	1
3	8,9	370	2	25	7,2	475	1
4	10,1	404	2	26	7,2	436	1
5	8,1	371	2	27	7,1	460	1
6	12,1	416	2	28	3,8	368	1
7	9,6	384	3	29	6,4	430	1
8	11,6	404	2	30	6,1	406	1
9	5,5	416	1	31	11,9	418	2
10	7,3	370	2	32	6	394	1
11	3,4	346	1	33	7,8	417	2
12	7	367	3	34	7,5	496	1
13	3,4	366	1	35	8,2	384	2
14	5,7	380	1	36	3,8	360	1
15	7,3	400	1	37	5,3	462	1

(devam)

Bileşi	R _t	[M+H] ⁺	LCMS	Bileşi	R _t	[M+H] ⁺	LCMS
16	9,6	401	2	38	6,4	418	
17	4,9	413	1	39	6,9	414	
18	6,2	392	1	40	6,6	394	
19	6,4	412	1	41	6,5	426	
20	8	482	1	42	6,3	406	
21	6,4	412	1	43	6,1	430	
22	5,7	388	1	44	7,6	354	
45	6,3	388	1	67	11,3	472	
46	5,8	364	1	68	12,6	550	
47	7,3	466	1	69	7,6	495	
48	6,2	400	1	70	14	480	2
49	5,7	376	1	71	13,9	492	2
50	11	410	2	72	11,6	478	2
51	12,8	480	2	73	13,3	552	2
52	5,1	402	1	74	4,7	491	1
53	8,5	376	2	75	11,7	496	4
54	10,4	446	2	76	12,3	496	4
55	3,1	368	1	77	9,0	510	
56	12	422	2	78	6,3	478	
57	7	492	1	79	5,0	491	
58	12,7	494	2	80	7,9	480	
59	7,2	488	1	81	12,1	472	
60	7,1	474	1	82	13,1	550	
61	7,9	496	1	83	8,7	494	
62	7,6	488	1	84	8,6	510	
63	6,8	458	1	85	7,3	432	
64	7,8	418	1	86	9,0	506	
65	8,9	468	1	87	8,9	522	
66	9,5	496	1	88	7,6	444	
89	5,2	476	1	111	9,8	536	
90	9,7	528	1	112	6,5	512	
91	8,8	496	1	113	8,3	510	
92	9,2	464	2	114	5,6	519	
93	7,2	502	1	115	4,6	487	
94	7,3	486	1	116	7,2	488	
95	9,7	454	1	117	9,9	522	

96	5,4	424	1	118	9,6	460	
97	5,7	542	1	119	8,9	522	

(devam)

Bileşi	R _t	[M+H] ⁺	LCMS	Bileşi	R _t	[M+H] ⁺	LCMS
98	5,7	526	1	120	4,6	453	1
99	6,0	495	1	121	4,5	443	1
100	8,9	492	1	122	10,7	538	1
101	4,8	492	5	123	7,5	444	1
102	10,9	532	1	124	6,5	459	1
103	7,6	510	1	125	8,4	566	1
104	5,9	432	1	126	10,9	600	1
105	5,7	457	1	127	11,4	496	4
106	10,0	520	1	128	12,6	496	4
107	9,5	524	1	129	7,5	497	1
108	5,2	445	1	130	5,7	419	1
109	8,4	446	1				
110	8,7	458	1				

5 NMR Karakterizasyonu

Bir dizi bileşik için, ¹H NMR spektrumları, solvent olarak bir damla trifloroasetik asit ile DMSO-d₆ veya DMSO-d₆ kullanılarak bir Bruker Avance 400 MHz spektrometresi üzerinde kaydedildi. Kimyasal kaymalar (δ), dahili standart olarak kullanılmış olan tetrametilsilana (TMS) göre milyonda parça (ppm) olarak verilmiştir.

Bileşik	¹ H-NMR400
A0013_29_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 3H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 4.42 - 4.51 (m, 1H), 3.90 - 4.03 (m, 2H), 3.85 - 3.90 (m, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 1H)

A0013_29_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 7.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.40 (m, 2H), 3.29 - 3.38 (m, 2H), 3.14 - 3.25 (m, 2H), 2.43 - 2.57 (m, 4H)
A0015_09_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.86 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 2.52 - 2.56 (m, 2H)
A0013_29_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 4.16-4.31 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 2.65 - 2.81 (m, 2H), 2.40 - 2.56 (m, 1H), 1.86 - 2.06 (m, 4H)
A0013_32_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.62 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.92 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.60 (m, 4H), 2.47 - 2.56(m, 2H), 2.25 - 2.38 (m, 2H)
A0015_13_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 4H), 4.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.98 (m, 1H), 3.73 - 3.84 (m, 2H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 2.83 - 2.92 (m, 1H), 2.71 -2.83(m, 2H), 2.45 -2.49 (m, 1H)
A0015_28_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.48 (m, 1H), 3.75 - 3.87 (m, 1H), 3.56 -3.73 (m, 5H), 2.76 - 2.89 (m, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 2H), 1.80 (quin, J = 5.9 Hz, 2H)

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0015_10_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.07 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.86 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.48 (m, 2H), 1.88 - 2.04 (m, 4H)
A0015_12_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.07 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 3H), 7.02 - 7.06 (m, 1H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 13.3, 7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 3H), 2.75 - 2.88 (m, 3H), 2.55 -2.64 (m, 1H)
A0015_08_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.07 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.66 (m, 5H), 2.43 - 2.49 (m, 2H), 2.36 - 2.43 (m, 2H)
A0013_42_05	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.08 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.64 (m, 5H), 2.44 - 2.50 (m, 2H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 6H)
A0013_42_04	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 4H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 2H), 2.33 - 2.43 (m, 2H)
A0013_42_02	¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ:9.07(s, 1H), 8.56 (t, J =5.5 Hz, 1H),7.84(s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 4.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.2, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.66 (m, 5H), 2.43 - 2.49 (m, 2H), 2.30 - 2.41 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)
A0013_55_05	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.08 (s, 1H), 8.32 - 8.50 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.07 - 7.23 (m, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.96 - 7.07 (m, 2H), 4.33 - 4.52 (m, 1H), 3.70 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.70 (m, 1H), 2.59 -2.73 (m, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.89 - 2.06 (m, 4H)

A0013_55_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.09 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 1H), 3.79 (dt, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.74 (m, 2H), 2.45 - 2.56 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 - 2.07 (m, 4H)
A0013_55_04	¹ H NMR(DMSO-d ₆ +TFA) δ:9.13(s, 1H), 8.44 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.57 - 6.63 (m, 1H), 4.50-4.67 (m, 1H), 3.80 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 2.69 - 2.88 (m, 4H), 1.97 - 2.17 (m, 4H)
A0013_58_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.27 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.16 - 7.31 (m, 4H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 6.57 - 6.65 (m, 1H), 6.48 - 6.53 (m, 1H), 5.03 - 5.24 (m, 1H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 4.25-4.52 (m, 1H), 4.06 - 4.19 (m, 1H), 3.81 - 3.94 (m, 1H), 3.23 - 3.50 (m, 2H), 3.01 - 3.17 (m,2H)
A0013_58_03	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 8.96 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.10 - 7.27 (m, 4H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 7.02 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 - 6.71 (m, 1H), 4.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.34 (m, 3H), 4.04 - 4.11 (m, 1H), 3.07 - 3.31 (m, 4H), 2.20 (s, 6H)
A0013_58_01	¹ H NMR(CDCl ₃) δ:9.03(s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.05 - 7.13 (m, 2H), 5.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.41 -4.54 (m, 2H), 4.26 -4.34 (m, 1H), 4.20 (ddd, J = 14.4, 6.8, 5.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.52 (m, 2H), 3.17 - 3.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)
A0013_82_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.43 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 2.68 - 2.75 (m, 2H), 2.47 - 2.55 (m, 2H), 2.00 - 2.13 (m, 4H)
A0017_09_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.15 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.09 - 7.27 (m, 3H), 4.59 -4.74 (m, 1H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.72 -2.91 (m,2H), 2.00-2.16 (m,6H)

A0017_05_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.23- 7.35 (m, 5H), 7.07 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 -4.20 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 13.1, 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.53-3.82 (m, 2H), 2.86-3.31 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.81 - 2.27 (m, 4H), 1.61 -1.81 (m, 1H)
-------------	---

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0017_05_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.32 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.20 - 7.40 (m, 7H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.10 - 5.24 (m, 14H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (dt, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 13.0, 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.81 (m, 2H), 2.97 - 3.26 (m, 2H), 1.99 - 2.04 (m, 3H), 1.82 -2.26(m,4H), 1.63 -1.79 (m, 1H)
A0017_05_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 7H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.75 -2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.46 -1.58 (m, 2H)
A0016_11_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.32 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 5H), 5.22 (dd, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.51 -4.73 (m, 1H), 4.09 - 4.25 (m, 1H), 3.94 (td, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 3.04 - 3.86 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.89 - 2.35 (m, 4H)
A0016_10_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 6.90 (m, 3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.81 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.74 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 1.90 -1.99 (m, 2H), 1.57 -1.71 (m, 2H)

A0016_20_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.29 (s, 1H), 8.92 - 9.07 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39 - 7.57 (m, 1H), 7.17 - 7.38 (m, 2H), 4.94 - 5.13 (m, 1H), 4.13-4.33 (m, 1H), 3.82 - 4.06 (m, 1H), 3.65 - 3.82 (m, 2H), 2.73 - 2.95 (m, 2H), 1.59 - 1.89 (m, 5H), 1.25 - 1.42 (m, 1H)
A0015_55_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.53 (m, 1H), 7.20 - 7.36 (m, 2H), 6.96 - 7.15 (m, 4H), 4.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.97 (m, 1H), 3.82, 3.61 (AB _q , J _{AB} = 14.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 2.72 - 2.86 (m, 3H), 2.57 - 2.69 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)
A0015_73_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.98 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 - 7.15 (m, 6H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.84 (m, 2H), 3.55 - 3.68 (m, 2H), 2.75 - 2.87 (m, 3H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)
A0015_58_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.16-9.29 (m, 1H), 8.86-8.98 (m, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.82 - 5.03 (m, 1H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 3.58 - 3.74 (m, 1H), 3.00 - 3.48 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 - 2.32 (m, 4H)
A0015_72_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 4.41 - 4.61 (m, 1H), 3.64 - 3.85 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.80 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.89 - 2.07 (m, 4H)
A0016_21_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.14 (m, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 13.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.90 - 2.06 (m, 4H)
A0016_23_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.25 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 5.01 - 5.09 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 3.33 - 3.47 (m, 2H), 3.16 - 3.29 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21 - 2.38 (m, 4H)

A0015_57_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 4H), 3.33 - 3.44 (m, 1H), 2.45 - 2.52 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 5H)
A0015_71_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.24 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.16 (dt, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.95 (m, 7H), 3.02 - 3.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)
A0017_13_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.09 - 9.19 (m, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.64 - 8.77 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 4.55 - 4.88 (m, 1H), 3.95 - 4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.88 (m, 5H), 2.63 - 3.23 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0012_60_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 4.25 - 4.36 (m, 1H), 3.76 - 3.87 (m, 1H), 3.57 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.75 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 1.91 - 2.06 (m, 4H)
A0012_62_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 4.98 - 5.13 (m, 1H), 4.11 - 4.22 (m, 1H), 3.73 - 3.90 (m, 1H), 3.11 - 3.65 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.18 - 2.41 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)
A0012_62_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 - 7.07 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 13.6, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.71 (m, 5H), 2.34 - 2.47 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.84 - 2.04 (m, 4H)
A0012_66_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.69 - 8.84 (m, 1H), 7.77 - 7.91 (m, 1H), 7.08 - 7.32 (m, 7H), 4.87 - 5.17 (m, 1H), 4.02 - 4.42 (m, 3H), 3.75 - 3.93 (m, 2H), 3.00 - 3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

A0012_65_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.51 - 8.63 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.19 - 7.33 (m, 4H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.97 - 5.15 (m, 1H), 4.07 - 4.44 (m, 3H), 3.81 - 3.99 (m, 2H), 2.99 - 3.14 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
A0012_64_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.06 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 6H), 5.15 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 1H), 4.36 - 4.80 (m, 1H), 4.30 (dt, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 13.2, 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.37-3.64(m,2H), 3.08-3.19(m,2H), 2.70(s,3H)
A0015_62_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 4.14 (dt, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 3.76-3.93 (m, 5H), 3.24 - 3.45 (m, 2H), 3.07 - 3.21 (m, 2H)
A0015_68_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.12 - 4.22 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 1H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 2H), 2.39 - 2.54 (m, 2H), 1.90 - 2.07 (m, 4H)
A0016_24_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m,2H), 4.86-4.98 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.16-3.39 (m, 4H), 2.15 - 2.38 (m, 4H), 2.07 (s, 6H)
A0016_26_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.00 (s, 2H), 8.77 - 8.85 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 3.98 - 4.12 (m, 1H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 3.04 - 3.26 (m, 4H), 2.16 - 2.33 (m, 4H)
A0015_69_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.10 - 7.39 (m, 5H), 5.07 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.59 (m, 2H), 4.14 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 3.59 - 3.77 (m, 1H), 3.41 - 3.57 (m, 1H), 3.04 - 3.22 (m, 2H)
A0016_25_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.45 - 8.65 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.10 - 7.27 (m, 5H), 6.94 - 7.06 (m, 2H), 4.69-5.06(m, 1H), 4.18-4.41 (m,2H), 3.86-4.13 (m,3H), 2.88-3.17 (m, 3H), 2.10 (s, 6H)

A0017_37_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 1H), 5.00 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.24 - 3.53 (m, 4H), 2.22 - 2.40 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)
A0017_37_04	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.01 (s, 2H), 8.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 3.78 - 3.93 (m, 1H), 3.23 - 3.53 (m, 4H), 2.27 - 2.43 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
A0017_33_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.0, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.32 (m, 4H), 2.26 (ddd, J = 18.6, 13.3, 5.3 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H)
A0017_37_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.50 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.22 (m, 2H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 3.72 - 3.94 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.08 - 3.23 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0017_37_05	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (s, 2H), 8.83 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.80 - 3.95 (m, 5H), 3.14 - 3.27 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
A0017_33_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.94 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 3.94 (m, 5H), 3.12 - 3.25 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)
A0017_37_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.41 - 8.53 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.02 - 7.31 (m, 5H), 4.98 - 5.11 (m, 1H), 4.06 - 4.58 ((m, 3H), 3.87 - 4.03 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91 - 3.18 (m, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 3H)

A0017_37_06	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.02 (s, 2H), 8.74 - 8.88 (m, 1H), 8.41 - 8.50 (m, 1H), 8.32 - 8.39 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.14 - 7.31 (m, 2H), 4.92-5.11(m, 1H), 4.06-4.52 (m,3H), 3.87-4.04 (m,2H), 2.99-3.18 (m, 3H), 2.23 (s, 3H)
A0017_55_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (s, 2H), 8.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.81 -4.91 (m, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.24 - 3.54 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 - 2.38 (m, 6H), 2.17 (s, 3H)
A0017_60_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.25 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.37 (m, 7H), 4.94 - 5.09 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 3.46 - 3.91 (m, 3H), 2.93 - 3.39 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.83 - 2.30 (m, 3H), 1.54 -1.80 (m, 1H)
A0017_60_01	¹ H NMR(DMSO-d ₆ +TFA) δ:9.25(s, 1H), 8.91 -9.01 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 4H), 6.91-7.01 (m,3H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.48-4.77 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.62 - 4.05 (m, 2H), 3.00 - 3.54 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.71 - 2.34 (m, 4H)
A0017_50_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.87 (m, 1H), 3.28 - 3.43 (m, 2H), 3.16 - 3.28 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 - 2.38 (m, 4H)
A0018_17_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.20 - 7.40 (m, 7H), 4.94 - 5.06 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.13 - 4.23 (m, 1H), 3.75 - 3.90 (m, 1H), 3.48 - 3.78 (m, 2H), 2.89 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.79 - 2.29 (m, 2H), 1.57 -1.80 (m, 1H)
A0017_75_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.22 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 1H),2.71 -2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86 - 2.01 (m, 2H), 1.70 -1.81 (m, 2H)

A0017_75_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.37 (m, 1H), 8.29 - 8.31 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.56 - 3.77 (m, 5H), 3.18 - 3.27 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)
A0017_74_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.19 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.26 (td, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.98 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 13.9, 8.2, 6.0 Hz, 1H), 3.03 - 3.18 (m, 1H), 2.86 - 3.00 (m, 1H), 2.69 - 2.83 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.79 (m, 2H)
A0017_68_01	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 8.26 - 8.35 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 5H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 4.37 - 4.49 (m, 3H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 2.97 - 3.25 (m, 2H), 2.30 - 2.53 (m, 2H), 2.08 (t, J = 15.1 Hz, 2H)
A0018_69_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 4.44 - 4.54 (m, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.64 - 2.78 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95-2.11 (m, 4H)

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0018_60_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.37 (m, 2H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 2.57 -2.65 (m,4H), 1.92 - 2.09 (m, 4H)
A0018_59_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.31 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.67 (m, 1H), 2.59 -2.70 (m,4H), 1.95 - 2.10 (m, 4H)
A0017_81_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 8.97 - 9.01 (m, 2H), 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48 - 8.53 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 5.15 - 5.21 (m, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 1H), 3.71 -3.81 (m, 1H), 3.44 - 3.64 (m, 2H), 3.25 - 3.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 - 2.38 (m, 4H)
A0017_81_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.68 - 8.73 (m, 1H), 8.39 - 8.48 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.84 (m, 1H), 3.39 - 3.69 (m, 2H), 3.22 - 3.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 - 2.41 (m, 4H)
A0017_85_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.19 - 9.32 (m, 2H), 8.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.72 - 8.76 (m, 1H), 8.65 -8.69 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.8,4.9 Hz, 1H), 4.17 (dt, J = 13.5, 5.3 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 13.5, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.56 (m, 2H), 3.22 - 3.33 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23 - 2.38 (m, 4H)
A0017_83_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.22 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 6.91 - 7.00 (m, 3H), 5.09 - 5.22 (m, 1H), 4.49 - 4.82 (m, 1H), 4.22 (dt, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.65 - 4.03 (m, 2H), 3.10 -3.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.71 - 2.36 (m, 4H)

A0018_69_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.51 (m, 1H), 3.73 - 3.84 (m, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 2.54 - 2.75 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86 - 2.07 (m, 4H)
A0018_81_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.19 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.34 (ddd, J = 8.4, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.01 - 8.26 (m, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 1H), 4.99 - 5.17 (m, 1H), 4.13 - 4.40 (m, 1H), 3.78 - 4.08 (m, 1H), 2.90 - 3.32 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 - 2.32 (m, 4H)
A0018_89_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.27 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 - 8.06 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 4.95 - 5.06 (m, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 3.72 - 3.83 (m, 1H), 3.11 - 3.41 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.18 - 2.36 (m, 4H)
A0018_89_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 8.15 (m, 2H), 7.74 - 7.83 (m, 2H), 7.53 - 7.64 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 3.48 - 3.58 (m, 1H), 2.60 - 2.73 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 2H), 1.89 - 2.07 (m, 4H)
A0018_88_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.00 (s, 2H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.7, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 - 2.51 (m, 2H), 1.91 - 2.04 (m, 4H)
A0018_95_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 2H), 1.91 - 2.04 (m, 4H)
A0018_94_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 2H), 8.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.94 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 1.96 - 2.12 (m, 4H)

A0020_21_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.00 (s, 2H), 8.60 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.7, 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.73 (m, 2H), 2.41 - 2.50 (m, 2H), 1.90 - 2.05 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
-------------	--

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0020_21_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.00 (s, 2H), 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.44 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.8, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.56(dt, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 2.98(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 -2.73 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
A0020_20_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.34 -7.37 (m, 1H), 7.27 -7.32 (m, 1H), 4.20 -4.25 (m, 1H), 3.77 (ddd, J = 13.7, 8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.67 (m, 2H), 2.40 - 2.48 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
A0020_28_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.98 (s, 2H), 8.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 - 8.58 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 7.83 - 7.89 (m, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.09-5.21 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.77 - 3.89 (m, 1H), 3.23 - 3.53 (m, 4H), 2.40 - 2.50 (m, 1H), 2.23 - 2.40 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 2H), 0.96 -1.06 (m, 2H)
A0021_17_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.27 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 1H), 5.03 - 5.17 (m, 1H), 4.07 - 4.21 (m, 1H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.19 - 3.60 (m, 4H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.19-2.41 (m, 4H), 1.12-1.20 (m, 2H), 0.96-1.05 (m, 2H)
A0020_27_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 1H), 7.39 - 7.50 (m, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 2H), 4.95 - 5.08 (m, 1H), 4.10 - 4.23 (m, 1H), 3.70 - 3.84 (m, 1H), 3.35 - 3.57 (m, 2H), 3.17 - 3.33 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.23 -2.36 (m, 4H), 1.12 -1.20 (m, 2H), 0.97 -1.03 (m, 2H)
A0021_24_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 - 5.37 (m, 1H), 3.99 - 4.28 (m, 2H), 3.14 -3.92 (m, 3H), 2.19 - 2.48 (m, 7H), 1.57 -1.73 (m, 3H)

A0021_07_11	İki diastereoizomer (52/48): ^1H NMR (DMSO- d_6 +TFA) δ : 9.28 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.88 (m, 3H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.16 - 7.33 (m, 2H), 4.87 - 5.11 (m, 2H), 4.09 - 4.38 (m, 2H), 3.76 - 4.02 (m, 2H), 3.69 (br. s., 1H), 3.20 - 3.43 (m, 1H), 2.97 - 3.14 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 3H)
A0021_07_22	Diastereoizomer 1 (%60): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.71 -8.80(m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.06 (tt, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.23 (m, 1H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 3.73 (td, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.39 (m, 4H), 2.04 (t, J = 10.6 Hz, 1H). Diastereoizomer 2 (40%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.71 -8.81 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.06 (tt, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.66 (td, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 3.03 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.39 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H)
A0021_07_44	İki diastereoizomer (60/40): ^1H NMR (DMSO- d_6 +TFA) δ : 9.27 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.81 (m, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 5.01 - 5.10 (m, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.19 - 4.43 (m, 1H), 3.60 - 4.19 (m, 6H), 3.00 - 3.43 (m, 4H), 2.43 - 2.48 (m, 3H)
A0021_09_01	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 3.49 - 3.55 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 2.49 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 6H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 1.80 -1.93 (m, 2H), 1.65 -1.76 (m, 1H), 1.49 -1.61 (m, 1H)

A0021_09_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.45 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.37 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.91 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.31 - 2.43 (m, 6H), 1.80 -2.05 (m,4H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H)
-------------	--

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0021_11_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 7.11 - 7.33 (m, 3H), 4.97 - 5.07 (m, 1H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.08 - 3.27 (m, 2H), 2.91 - 3.08 (m, 2H), 2.10-2.27 (m,4H)
A0021_07_33	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 4.06 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (dt, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 5H), 2.29 - 2.35 (m, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 1H), 1.49 - 1.61 (m, 1H)
A0021_10_01	İki diastereoizomer (50/50): ¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.83 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.22 (m, 1H), 7.78 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 0.5H), 7.43 (s, 0.5H), 5.09 - 5.20 (m, 1H), 4.68 - 4.82 (m, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 1H), 3.69 - 4.18 (m, 6H), 3.20 - 3.45 (m, 2H), 3.03 - 3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)
A0021_10_02	İki diastereoizomer (55/45): ¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.65 - 8.76 (m, 1H), 8.49 - 8.55 (m, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 1H), 7.76 (s, 0.45H), 7.68 (s, 0.55H), 7.51 (s, 0.45H), 7.43 (s, 0.55H), 7.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.23 (m, 1H), 4.69 - 4.82 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 3.72 - 4.16 (m, 6H), 3.20 - 3.43 (m, 2H), 3.07 - 3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)
A0021_26_02	İki diastereoizomer (60/40): ¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.22 - 9.38 (m, 2H), 8.92 - 9.22 (m, 2H), 8.25 - 8.40 (m, 1H), 7.90 - 8.15 (m, 2H), 7.79 - 7.87 (m, 0.6H), 7.73 - 7.80 (m, 0.4H), 7.56 - 7.63 (m, 0.4H), 7.48 - 7.55 (m, 0.6H), 7.09 - 7.35 (m, 2H), 4.92 - 5.20 (m, 2H), 4.11 - 4.30 (m, 2H), 3.76 - 4.04 (m, 3H), 2.95 - 3.40 (m, 4H), 2.46 (s, 1.2H), 2.43 (s, 1.8H)

A0021_26_03	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.71 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 3.67-3.81 (m, 2H), 3.45- 3.54 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36-2.40 (m,3H), 2.28-2.36 (m,1H), 2.14 (s,3H), 2.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H)
A0021_26_04	Diastereoizomer 1 (30%): ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.25-7.30 (m,2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H),4.64-4.71 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.81 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36-2.40 (m, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H). Diastereoizomer 2 (%70): ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.98 (s, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 7.14-7.31 (m,4H),7.06(td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.73(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22-4.29(m, 1H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.80 (m, 2H), 3.38 - 3.53 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H),2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (td, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 4H)
A0021_24_04	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.35 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.75 - 8.89 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 7.24 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 5.06 - 5.25 (m, 1H), 4.05 - 4.20 (m, 1H), 3.63 - 3.78 (m, 1H), 3.18 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 3.18 (m, 2H), 2.12 - 2.32 (m, 4H)
A0021_24_02	İki diastereoizomer (60/40): ¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.32 - 9.38 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.18 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.02 - 9.14 (m, 1H), 8.31 - 8.38 (m, 1H), 8.03 - 8.17 (m, 2H), 7.75 - 7.89 (m, 1H), 7.46-7.64 (m, 1H), 7.08 - 7.36 (m, 2H), 5.11 -5.21 (m, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.72-4.34 (m, 5H), 3.06 - 3.47 (m, 3H), 2.40 - 2.48 (m, 3H)
A0021_25_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 - 5.37 (m, 1H), 3.99 - 4.28 (m, 2H), 3.14 -3.92 (m, 3H), 2.19 - 2.48 (m, 7H), 1.57 -1.73 (m, 3H)

A0021_38_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.24 - 9.38 (m, 1H), 9.01 - 9.24 (m, 2H), 8.27 - 8.38 (m, 1H), 7.91 - 8.18(m,3H), 7.83-7.91 (m, 1H),5.13-5.27 (m, 1H),4.13-4.27(m, 1H), 3.82-3.98(m, 2H), 3.23 - 3.52 (m,4H), 2.21 - 2.46(m,8H), 1.95-2.11 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H)
A0021_38_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.98 (s, 2H), 8.78 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.43- 8.49 (m, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 1H), 7.44 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.10 - 5.26 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 3.80 - 3.96 (m, 2H), 3.20 - 3.57 (m, 4H), 2.20 - 2.47 (m, 8H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.83 -1.94 (m, 1H)

(devam)

Bileşik	¹ H-NMR400
A0021_39_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05-5.22 (m, 1H),4.05 - 4.22 (m, 1H), 3.76 - 3.95 (m, 1H), 3.18 - 3.56 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.22 - 2.41 (m, 4H), 1.75 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
A0021_39_02	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.29 - 9.37 (m, 1H), 9.08 - 9.23 (m, 2H), 8.30 - 8.37 (m, 1H), 8.00 -8.15(m,2H),7.95-7.99(m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 5.14-5.26(m, 1H),4.13-4.26(m, 1H),3.87 - 4.00 (m, 1H), 3.23 - 3.51 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 - 2.42 (m, 4H), 1.74 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.88-0.98 (m,3H)
A0021_40_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.54 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 - 5.11 (m, 1H), 4.07-4.25 (m, 1H), 3.73 - 3.92 (m, 1H), 3.13 - 3.56 (m, 4H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.42 (m, 4H), 1.75 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
A0020_68_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 5.00 - 5.11 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 1H), 3.77 - 3.96 (m, 2H), 3.17 - 3.56 (m, 4H), 2.21 - 2.48 (m, 8H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.83 -1.95 (m, 1H)

A0020_67_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.86 - 8.93 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 - 5.22 (m, 1H), 4.08 - 4.21 (m, 1H), 3.78 - 3.97 (m, 2H), 3.10 - 3.63 (m, 4H), 2.19 - 2.48 (m, 8H), 1.97 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.95 (m, 1H)
A0020_71_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 - 5.29 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 - 4.25 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 1H), 3.17 - 3.63 (m, 4H), 2.22 - 2.44 (m, 4H), 1.11 (s, 1H)
A0016_60_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.17 - 9.32 (m, 1H), 8.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 1H), 4.05 - 4.17 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 - 3.73 (m, 1H), 3.34 - 3.61 (m, 4H), 3.18 - 3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 - 2.36 (m, 4H)
A0016_54_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.17 - 9.32 (m, 1H), 9.04 - 9.17 (m, 1H), 8.80 - 9.04 (m, 1H), 8.18 - 8.36 (m, 1H), 7.67 - 8.14 (m, 4H), 5.07 - 5.32 (m, 1H), 4.11 - 4.33 (m, 1H), 3.75 - 4.04 (m, 5H), 2.97 - 3.66 (m, 5H), 1.88 - 2.18 (m, 6H), 1.68 - 1.87 (m, 2H)
A0016_52_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 3.73 - 4.03 (m, 5H), 3.03 - 3.66 (m, 5H), 1.92 - 2.19 (m, 6H), 1.70 - 1.84 (m, 2H)
A0016_49_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.93 - 9.05 (m, 1H), 7.91 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 2H), 4.85 - 5.15 (m, 1H), 4.04 - 4.25 (m, 1H), 3.75 - 3.96 (m, 1H), 3.08 - 3.54 (m, 5H), 2.22 - 2.39 (m, 4H), 1.91 - 2.21 (m, 6H), 1.64 - 1.85 (m, 2H)
A0016_63_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 2H), 5.02 - 5.19 (m, 1H), 4.05 - 4.24 (m, 1H), 3.79 - 3.99 (m, 1H), 3.18 - 3.63 (m, 4H), 2.19 - 2.41 (m, 4H), 1.39 (d, J = 1.8 Hz, 9H)

A0016_67_01	^1H NMR (DMSO- d_6 +TFA) δ : 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.42 (m, 1H), 4.21 - 4.34 (m, 1H), 3.25 - 3.87 (m, 5H), 2.24 - 2.44 (m, 5H), 0.78 - 1.07 (m, 4H)
A0016_61_01	^1H NMR(DMSO- d_6 +TFA) δ : 10.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.05 - 5.20 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 1H), 3.64 - 3.80 (m, 1H), 3.40-3.64 (m, 2H), 3.20 - 3.40 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.68 Hz, 2H), 2.42 - 2.49 (m, 5H), 2.18 - 2.39 (m, 4H)
A0016_68_01	^1H NMR (DMSO- d_6 +TFA) δ : 9.28 - 9.40 (m, 1H), 9.04 - 9.26 (m, 2H), 8.28 - 8.42 (m, 1H), 7.99 - 8.20 (m, 2H), 7.80 - 7.95 (m, 1H), 5.37 - 5.53 (m, 1H), 4.28 (dt, J = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.75 (m, 4H), 2.25 - 2.44 (m, 5H), 0.78 - 1.04 (m, 4H)

(devam)

5

Bileşik	^1H -NMR400
A0016_64_01	^1H (NMR DMSO- d_6 +TFA) δ : 8.96 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 5.13 - 5.28 (m, 1H), 4.05-4.19 (m, 1H), 3.84 - 3.99 (m, 1H), 3.13 - 3.71 (m, 4H), 2.22 - 2.44 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)
A0016_66_01	^1H NMR (DMSO- d_6 +TFA) δ : 9.13 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 2H), 5.20-5.35 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 3.68 - 3.85 (m, 1H), 3.23 - 3.68 (m, 4H), 2.21 - 2.42 (m, 5H), 0.78-1.08 (m, 4H)
A0016_65_01	^1H NMR (DMSO- d_6 + TFA) δ : 9.28 - 9.39 (m, 1H), 9.09 - 9.27 (m, 2H), 8.29 - 8.39 (m, 1H), 8.00 - 8.17 (m, 2H), 7.89-8.02 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 5.17-5.32 (m, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 3.87 - 4.03 (m, 1H), 3.17-3.64 (m, 4H), 2.24-2.44 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)

A0016_53_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.00 (s, 2H), 8.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06-5.21 (m, 1H), 4.15 (dt, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 3.74-4.01 (m, 5H), 3.07 - 3.73 (m, 4H), 1.90 - 2.21 (m, 7H), 1.67 -1.87 (m, 2H)
A0016_50_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.98 (s, 2H), 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.39 (m, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 5.10 - 5.26 (m, 1H), 4.07 - 4.20 (m, 1H), 3.82 - 3.97 (m, 1H), 3.19 - 3.67 (m, 5H), 2.22 - 2.41 (m, 4H), 1.91 - 2.20 (m, 6H), 1.69 -1.83 (m, 2H)
A0016_99_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) Shift: 9.42 (s, 1H), 8.91 - 9.01 (m, 2H), 8.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.24 - 5.39 (m, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 3.69 - 3.93 (m, 5H), 3.31 - 3.58 (m, 2H), 3.04 - 3.24 (m,2H)
A0022_02_01	¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA) Shift: 9.39 (s, 1H), 9.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 1H), 7.09 -7.33 (m, 3H), 5.16 - 5.33 (m, 1H), 4.20 -4.38 (m, 1H), 3.69 - 3.96 (m, 5H), 3.28 - 3.57 (m, 2H), 2.98 -3.20(m,2H)

Farmakolojik Örnekler

Buluşun örnekleri, bir Screen Quest™ Fluo-8 No Wash Kalsiyum Tahlil Kiti kullanılarak P2X7 inhibitörleri olarak bulunmuştur.

Bz-ATP'nin P2X7 reseptörüne ekstraselüler bağlanması, kanalı açar ve Ca²⁺'nin hücrelere girişine izin verir. Bu Ca²⁺ girişi, Screen Quest™ Fluo-8 No Wash Kalsiyum Tahlil Kiti (AAt Bioquest®, cat. No. 36316) kullanılarak P2X7 reseptörü ile stabil olarak transfekte edilmiş HEK-293 hücrelerinde ölçülmüştür. Hücrenin içine girdiğinde, Fluo-8'in lipofilik bloke edici grupları, spesifik olmayan hücre esterazları tarafından yarılır, bu da hücrelerin içinde kalan negatif yüklü bir floresan boya ile sonuçlanır. Flüoresanı, kalsiyuma bağlanarak artar. HEK-293/P2X7 hücreleri Bz-ATP ile uyarıldığında, Ca²⁺ hücrelere girer ve Fluo-8 NW flüoresansı artar. Boya, argon lazer kaynakları ile 488

nm'de uyarma ile uyumlu bir absorpsiyon spektrumuna sahiptir ve emisyon dalga boyu 515-575 nm aralığındadır.

P2X7 reseptörü ile stabil olarak transfekte edilmiş HEK-293 hücreleri, gece boyunca 384 gözlü plaka içinde 10,000 ila 20,000 hücre/gözde büyüme ortamında tohumlandı.

- 5 24 saat sonra, ortam çıkarıldı ve hücreler 20 uL/w Fluo-8 NW ile 1 saat boyunca oda sıcaklığında önceden yüklendi. Daha sonra 10 uL/w tahlil bileşikleri ve 3X-konsantrasyonunda referans antagonist A438079, FLIPRTETRA ile enjekte edildi ve beş dakikalık bir süre boyunca kinetik tepki izlendi. İkinci bir FLIPRTETRA ile 15 uL/w'lik 3x referans aktivatörü (EC80'de Bz-ATP) enjeksiyonu yapıldı ve yayılan
- 10 flüoresan sinyali üç dakika daha kaydedildi. Bütün deney bir Düşük Divalen Katyon Tahlil Tamponu (0,3 mM Ca^{2+} ve 0 mM Mg^{2+}) içinde gerçekleştirildi. Tahlil bileşiklerinin etkisi, referans antagonisti karşısında yüzde inhibisyon olarak ölçüldü ve IC_{50} değerleri buna göre hesaplandı.

Bileşik	hP2X7 (IC_{50} ; nM)	Örnek	hP2X7 (IC_{50} ; nM)
1	1020	70	32
2	306	71	355
4	845	72	30
5	7430	73	238

(devam)

Bileşik	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	Örnek	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)
6	800	74	55
7	840	75	30
8	28	76	238
9	100	77	1756
10	57	78	133
11	81	79	206
12	143	80	292
13	64	81	38
14	27	82	737
15	8	83	487
16	32	84	218
17	136	85	62
18	90	86	495
19	104	87	179
20	34	88	36
21	31	89	57
23	118	90	412
24	111	91	72
25	48	92	171
26	119	93	116
27	63	94	321
29	130	95	54
30	46	96	989
31	31	97	139
32	55	98	142
33	158	99	32
34	111	100	68
35	469	101	114
36	149	102	60
37	106	103	186
38	87	104	1868
39	28	105	292
40	30	106	1237
41	853	107	631
44	677	108	199

46	18	109	78
47	43	110	119
48	541	111	1015
49	104	112	119
50	4967	113	743
51	101	114	367
54	114	115	117
56	147	116	60
57	214	117	429
58	1121	118	243
59	242	119	319
60	188	120	6908
61	280	121	531
62	576	122	1060
63	69	123	279
64	253	124	3946
65	39	125	336
66	22	126	1428
67	108	127	73
68	103	128	141
69	98	129	32
		130	22

Buluşun örnekleri, bir YO-PRO®-1 Alınım Tahlili kullanılarak P2X7 inhibitörleri olarak bulunmuştur.

- 5 YO-PRO®-1, 374 Da moleküler ağırlığa sahip (Molecular Probes®, cat. Y3603) bir floresan DNA-bağlama boyasıdır. Bu yöntem, YO-PRO®-1'in P2X7 reseptörünün dilate veya "büyük gözenekli formu" içinden girme ve intraselüler DNA'ya bağlanma ihtimalinin üzerine dayanır ve bunun üzerine birçok floresan yoğunluğunu katlar. Boya, argon lazer kaynakları ile 488 nm'de uyarma ile uyumlu bir absorpsiyon
- 10 spektrumuna sahiptir ve emisyon dalga boyu 515-575 nm aralığındadır. Bu tahlilin amacı, Ca^{2+} duyarlı floresan boyalarına alternatif bir okuma kullanılarak antagonistlerin P2X7 reseptörü ile etkileşimini doğrulamaktır.

P2X7 reseptörü ile stabil olarak transfekte edilmiş HEK-293 hücreleri, gece boyunca 384 gözlü plaka içinde 20,000 hücre/gözde büyüme ortamında tohumlandı. 24 saat

15 sonra, ortam uzaklaştırıldı, hücreler Düşük Divalen Katyon Tahlil Tamponu (0,3 mM

Ca²⁺ ve 0 mM Mg²⁺) ile yıkandı ve daha sonra 20 uL/w 5 µM YO-PRO®-1 boyası ile önceden yüklendi. FLIPR_{TETRA} floresan ölçümü hemen başladı. Daha sonra 10 uL/w tahlil bileşikler ve 3X-konsantrasyonunda referans antagonist A438079, FLIPR_{TETRA} ile enjekte edildi ve beş dakikalık bir süre boyunca kinetik tepki izlendi. İkinci bir FLIPR_{TETRA} ile 10 uL/w'lik 3x referans aktivatörü (EC80'de Bz-ATP) enjeksiyonu yapıldı ve yayılan flüoresan sinyali üç dakika daha kaydedildi. Bütün deney bir Düşük Divalen Katyon Tahlil Tamponu (0,3 mM Ca²⁺ ve 0 mM Mg²⁺) içinde gerçekleştirildi. Tahlil bileşiklerinin etkisi, referans antagonisti karşısında yüzde inhibisyon olarak ölçüldü ve IC₅₀ değerleri buna göre hesaplandı.

10

Bileşik	YO-PRO®-1 Alınım Tahlili (IC ₅₀ ; nM)	Örnek	YO-PRO®-1 Alınım Tahlili (IC ₅₀ ; nM)
1	1356	51	71
2	1300	52	2067
4	3300	53	4903
5	7430	54	279
6	1255	56	414
7	1687	57	197
8	389	58	2971
9	464	59	55
10	57	60	79
11	220	61	124
12	846	62	1107
13	271	63	158
14	24	66	58
15	38	67	287
16	98	68	181
17	690	70	183
18	190	72	60
19	197	74	87
20	30	75	28
21	129	76	637
23	40	81	16
24	44	84	61
25	42	85	48
26	44	87	126
27	52	88	28

29	90	89	75
30	37	91	53
31	229	93	82
32	44	95	82
33	176	99	79
34	41	100	72
35	4083	101	42
36	302	102	34
37	90	105	135
38	49	106	807
39	18	107	158
40	18	108	77
41	996	109	50
44	500	110	46
45	225	111	326
46	55	112	36
47	36	115	32
48	1068	116	41
49	945	127	22
50	2094	128	24
		129	27
		130	26

Buluşun örneklerinin, otomatik yama-kelepçeyle bir insan P2X7 kanalı tahlili üzerinde aktif olduğu bulunmuştur.

- 5 P2X7 kanalı bloğunu doğrudan izlemek için, QPatch16X otomatik elektrofizyoloji aleti üzerinde bir elektrofizyolojik deney geliştirildi ve uygulandı.
- P2X7 kanallarını eksprese eden HEK-293 hücreleri modifiye EMEM'de kültürlendi. Deneyden 72 saat önce, 5 milyon hücre T225 şişelerine tohumlandı. Deney hücrelerinin iki kez yıkanmasından hemen önce, tripsin-EDTA ile balondan ayrıldı,
- 10 süspansiyon solüsyonunda yeniden süspansiyon haline getirildi ve QPatch 16x üzerine yerleştirildi.
- 20 °C'de saklanan bileşikler (%100 DMSO içinde 20 mM) deney günü hazırlandı (1 mM stok solüsyonu hazırlamak için %100 DMSO içinde bir birinci seyreltme 1:20, sonra 1 mikroM harici solüsyon içinde çözelti + bir seri seyreltme 1:10).

Standart tam hücre voltaj kelepçesi deneyleri, oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Bu deneyler için çoklu delik teknolojisi kullanıldı ve veriler 2 KHz'de örneklendi.

İntraselüler solüsyon (mM) 135 CsF, 10 NaCl, 1 EGTA, 10 HEPES, (CsOH ile pH 7.2) içerirken, ekstraselüler (mM) 145 NaCl, 4 KCl, 0.5 MgCl₂, 1 CaCl₂, 10 HEPES, 10 Glc (NaOH ile pH 7.4) içeriyordu.

Mühür ve bütün hücre konfigürasyonunda geçidin oluşturulmasından sonra, hücreler -80 mV'de tutuldu. P2XR7 akımı, tek başına 100 mikroM BzATP (4 kez) uygulanarak ve daha sonra araştırma altındaki bileşiğin artan konsantrasyonlarında (1, 10, 100 ve 1000 nM) uygulanarak uyarıldı.

Ön inkübasyon periyotları 5 ila 8, Şekil'de (uygulama protokolü) gösterildiği gibi, ilgili bileşiğin artan konsantrasyonlarını (1, 10, 100 ve 1000 nM) içerir.

BzATP tarafından araştırılan bileşiklerin artan konsantrasyonları olduğunda ya da olmadığında uyandırılan maksimum içe doğru akım ölçüldü ve normalleştirildi. Potansiyel agonist etkisi, kontrolün %'si olarak ölçüldü ve IC₅₀, aşağıdaki denklemle

doz-yanıt eğrileri verisine uyduruyordu:

$$Y=100/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$$

burada:

X: konsantrasyon logu

Y: normalleştirilmiş yanıt, %0'a kadar %100, X arttıkça azalır.

LogIC₅₀: X ile aynı log birimleri

HillSlope: eğim faktörü veya HS, birimsiz

Bileşik	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	±SEM
14	22,74	3,17
29	36,13	7,54
34	130,70	7,56
35	947	184
39	61,91	12,79
47	33,93	4,78
57	70,99	16,31
59	69,21	17,52
60	58,87	10,25

(devam)

Bileşik	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	±SEM
61	56,33	12,63
66	82,49	8,86
67	117,13	18,26
68	63,13	0,63
69	31,41	2,15
70	58,40	9,19
72	78,09	15,42
74	65,22	2,01
76	35,88	1,42
77	183,13	55,36
88	52,06	6,02
102	57,12	8,84
127	65,72	13,57

TANIMLAMADA BELİRTİLEN REFERANSLAR

5

Başvuran tarafından belirtilen bu referanslar listesi yalnızca okuyucu için bir kolaylık sağlaması içindir. Avrupa patent dokümanının bir parçasını teşkil etmez. Referansların derlenmesinde büyük bir özen gösterilmiş olmakla birlikte hatalar veya eksiklikler olabilir ve EPO bu anlamda hiçbir sorumluluk üstlenmemektedir.

10

Tarifnamede Atıfta Bulunulan Patent Belgeleri

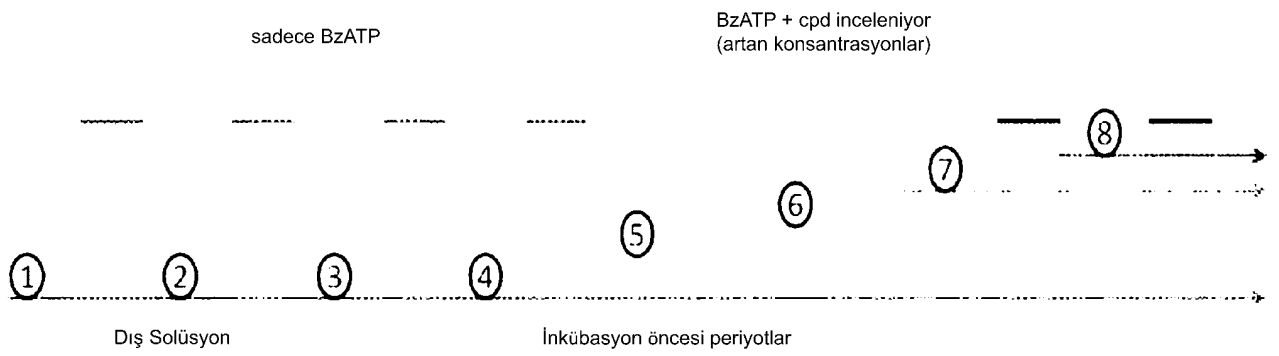
- WO 2004099146 A
- WO 2009108551 A
- WO 2009132000 A

15

PATENT LİTERATÜRÜNDE YER ALMAYAN AÇIKLAMALAR

- J.I. DIAZ-HEMANDEZ et al. Neurobiol. Aging, 2012, 1816-1828
- D. HUDSON. J. Org. Chem., 1988, vol. 53,617
- THEODORA W. GREENE; PETER G.M. WUTS. Protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons, ine, 1991, vol.11

20



Şekil 1